FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N° 1011

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Pierre PRADIER

né le 2 Juillet 1933 à BIARRITZ (B.P.)

Présentée et soutenue le 20 Décembre 1960

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU 2-AMINO-ETHYL-ISO-THIO-URONIUM, A.E.T.

Président: Me. J. LEVY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Pierre PRADIER

né le 2 Juillet 1933 à BIARRITZ (B.P.)

Présentée et soutenue le 20 Décembre 1960

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU 2-AMINO-ETHYL-ISO-THIO-URONIUM, A.E.T.

Président: Me. J. LEVY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. GEN. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (O.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.), MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.), LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch., KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.), CHAPUT (Mme A.), m.c. agr., GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), ARELINE (A), pr. s. ch., HUGUIER (J.), OLIVIER (C.), PADOVANI (P.), POILLEUX (F.), ROUX (M.), VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.), RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Madame le Professeur

Jeanne Lévy

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence

de cette thèse

A Monsieur le Dr H. LABORIT
R. HOUDART
P. NIAUSSAT

A Madame le Dr G. LABORIT
A. KIND

qui m'ont guidé dans la réalisation de ce travail

A mes maîtres en Anesthésiologie

Madame le Dr MEARY
Madame le Dr NOVIANT
Madame le Dr PLOUVIER-DELAHAYE
Madame le Dr COUTELLE

A tous mes maîtres

A tous les miens

INTRODUCTION

Différents auteurs étudiant la toxicité de l'oxygène en pression ont été amenés à rechercher des substances susceptibles de protéger les organismes contre les effets de son administration. On sait qu'à partir de 3 Kg/Cm2 de pression l'oxygène devient toxique et provoque l'apparition de convulsions.

L'hypothèse a été avancée que la toxicité de l'oxygène pouvait être dûe à ce que son atome possède sur la couche périphérique deux électrons qui ne sont pas appariés (électron de "SPIN" de même sens) et qu'il se comporte alors comme un radical libre entraînant par sa présence la formation de nouveaux radicaux libres en une chaine réactionnelle qui désorganise la matière vivante.

Or cette succession de radicaux libres (qui s'induisent l'un l'autre) pourrait également être à l'origine des manifestations de la toxicité des radiations ionisantes et l'étude des substances protectrices a montré que celles qui protègent l'organisme contre les effets de l'oxygène en pression sont exactement les mêmes que celles qui le protègent contre des doses léthales de rayons X.

H. LABORIT a montré que de nombreuses substances à propriétés antioxydantes possèdent sur les centres nerveux une même action et provoquent à fortes doses l'apparition d'un syndrôme identique, bien qu'elles puissent appartenir à des familles chimiques très différentes.

L'une d'entre elles est le BROMURE DE 2- AMINO.ETHYL.ISO.THIOURONIUM. Son action protectrice vis à vis des radiations ionisantes a été étudiée par BURNETT, DOHERTY et KIMBALL et celles vis à vis de la toxicité de l'oxygène en pression ont été mises en lumière par GERSCHMANN d'une part et LABORIT et Coll. d'autre part.

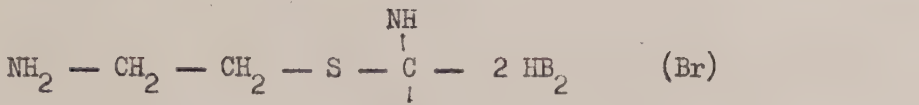
Notre propos est d'examiner certaines propriétés de l'A.E.T. Nous envisagerons successivement :

1) Ses propriétés pharmacodynamiques,
2) A la lumière des constatations qu'amène l'étude de sa pharmacologie, nous avons élaboré une hypothèse de travail clinique reposant sur les résultats de l'expérimentation animale,
3) Nous avons en conséquence administré le produit à des sujets sains volontaires à l'état vigil et à un certain nombre de malades sous anesthésie générale
4) Enfin, l'action éventuelle du produit sur les centres nerveux nous a tout naturellement incité à entreprendre un essai clinique d'administration de l'A.E.T. sur des comas, d'étiologie traumatique ou autre, et nous donnons sur cette tentative quelques observations qui nous semblent assez démonstratives,
5) Nous présentons pour finir un essai d'interprétation des résultats obtenus en clinique.

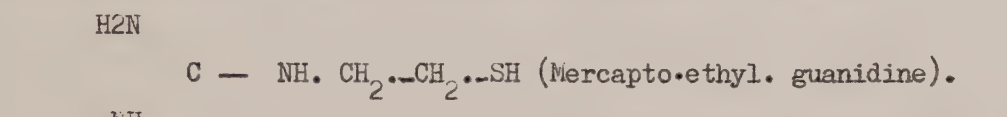
ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

DE L'A.E.T.

L'A.E.T. (2-AMINO.ETHYL.ISO.THIOURONIUM bronhydrate) répond à la formule



qui semble se remanier en solution neutre pour former un composé sulfhydyle de formule



Mercapto-ethyl. guanidine).

L'expérimentation conduite sur des chiens de 8 à 14 Kg a permis d'étudier l'action du produit sur le système circulatoire,
l'appareil respiratoire,
le système nerveux,
la diurèse,
et le chimisme sanguin,
ainsi que les synergies et les autogonismes pharmacologiques qu'il présente. Elle a été réalisée au laboratoire d'Eutonologie de l'Hôpital Boucicaut (Docteur H. LABORIT).

A - TECHNIQUES DE TRAVAIL.

1 - Système circulatoire

Action cardio-vasculaire générale

- chez le chien anesthésié au Nembutal vétérinaire (5 mg/kg iv) ou à l'Hémineurine (1mg/Kg), la pression artérielle carotidienne est enregistrée avec le manomètre de LUDWIG.
- chez le lapin anesthésié à l'éthyl-uréthane par voie intra-péritonéale (1g/Kg), la pression étant enregistrée au manomètre de PALMER à faible inertie.

Dans les deux cas on a observé les effets

a) d'une injection unique d'A.E.T. iv.

b) d'une perfusion.

L'action vasculaire locale

enregistrée, chez le chien, au niveau d'un membre et dans le territoire de la mésentérique supérieure à l'aide des dispositifs suivants :

- sur la patte :

après anesthésie générale au Nembutal vétérinaire une laparatomie médiane sous ombilicale permet de découvrir la bifurcation aortique et de ligaturer l'aorte terminale.

Le bout central de l'iliaque externe est sectionné et rejoint au tube d'entrée siliconé d'un Jouvelet électrique, le bout périphérique joint au tube de sortie de l'appareil.

On assure donc ainsi un débit constant dans le membre, sur le trajet du tube un manomêtre type PALMER est monté en dérivation et permet d'enregistrer les variations de pression dans le membre ainsi considéré.

L'étude de l'action directe du produit sur le système vasculaire de la patte a été faite en injectant l'A.E.T. dans le tube d'entrée du Jouvelet. La tension artérielle générale est toujours enregistrée au niveau de la carotide .

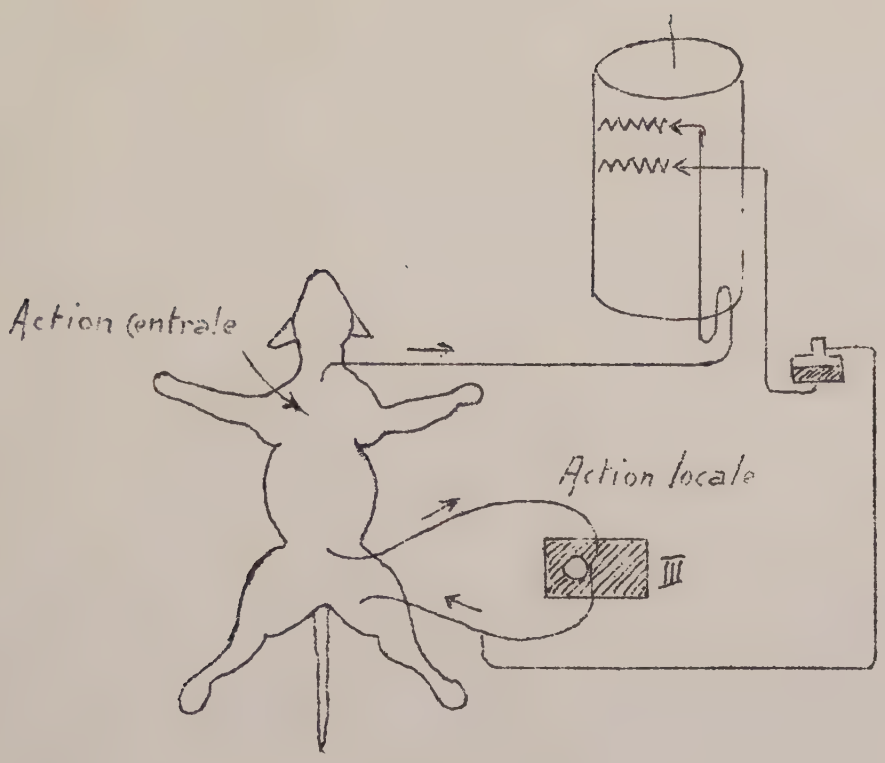
L'étude du retentissement local de l'action générale du produit a été menée par injection dans un saphène.

Cette étude a été menée avant et après énervation de la patte par section du sciatique et du crural.

- dans le domaine de la Mésentérique supérieure :

par laparatomie médiane sus et sous ombilicale, section de la Mésentérique supérieure et abouchement de son bout central avec le tube d'entrée du Jouvelet, le tube de sortie étant abouché au bout inférieur de l'artère. Sur ce dernier : branchement en dérivation d'un manomêtre type PALMER pour enregistrer les variations de pression à débit constant dans le territoire de la Mésentérique supérieure.

Même dissociation de l'action directe sur le territoire et de l'action par voie générale.



Le débit cardiaque

mesuré par la méthode de FICK : animal anesthésié à l'ordinaire intubé avec une sonde à ballonet

- une sonde est poussée par la jugulaire jusqu'à l'oreillette droite pour la récolte du sang veineux mêlé,
- le prélèvement du sang artériel est fait au niveau de la fémorale,
- le gaz expiré est reçu dans un ballon d'une capacité de 50 litres pendant 5 minutes en vue d'analyser sa teneur en CO_2
- le débit ventilatoire est mesuré au spiromêtre.

Eléments cardiaques et vasculaires isolés.

- Oreillette isolée

Les mouvements de l'oreillette droite sont enregistrés sur un organe maintenu en survie dans du liquide de TYRODE, sous débit constant d'O_2 et à température constante, l'action du produit est étudiée par adjonction au liquide de survie de quantités connues de solution du produit étudié.

- Fragment d'aorte isolée

Découpage en lanière spirale permettant sa suspension, même protocole que précédemment.

- E.C.G° du chien :

Les trois dérivations standard D1, D2, D3 sont étudiées avant et après administration du produit.

- Excitation du bout central du Vague :

Nerf découvert au cou, sectionné après novocaïnisation,

Le bout central est transféré par une électrode,

On fait passer un courant de 25 ma délivré 5 fois en 5 secondes avant et après administration du produit.

- Excitation du bout central du Sciatique

Protocole analogue avec intensité allant jusqu'à 75 ma.

- Oclusion bicarotidienne

Clampage des deux vaisseaux,

Enregistrement de la pression artérielle fémorale avant et après injection du produit.

2 - Appareil respiratoire

Enregistrement pneumographique chez le chien (pneumographe à capsule) avant et après injection ou perfusion i.v. du produit.

Etude spirométrique chez le chien, l'animal étant intubé avec une sonde à ballonnet.

Consommation d'O_2 mesurée avec l'appareil de DURUPT sur l'animal anesthésié au Nembutal vétérinaire ou à l'hémineurine, intubé avec une sonde à ballonnet maintenu en un plan d'anesthésie stable sans signes de réveil ni dépression ventilatoire avant et pendant l'injection ou la perfusion de la drogue.

Action sur la dépression respiratoire de nature pharmacologique

- dûe aux barbiturates

Injection brutale chez le chien de la dose de barbiturate nécessaire à l'obtention de l'apnée,

Injection dans les minutes suivantes de la quantité d'A.E.T. nécessaire à la reprise ventilatoire, par injections de 30 mg en solution à 5p100,

- dûe à la morphine

Même protocole chez le lapin après injection de 3mg de morphine.

3 - Système nerveux

Electro-encéphalogramme du lapin éveillé, enregistré en trois dérivations :

- fronto-occipitales droite et gauche,
- transverse bi-occipitale avant et après injection dans une veine marginale de l'oreille de doses faibles (1mg/Kg)
  d'une dose toxique (250mg/Kg)

Excitabilité neuro-musculaire

Etablissement de courbes intensité-durée du jambier antérieur et du sciatique poplité ext. homologue avec le rhéotome électronique de PLUVEN et GUIOT.

4 - Diurèse

Chez le chien : recueil des urines par sondage une heure avant et une heure après l'injection ou la perfusion du produit.

5 - Action sur les muscles lisses

Intestin isolé de lapin

Fragments en survie dans du liquide de TYRODE, technique analogue à celle appliquée aux fragments artériels isolés.

Intestin "in situ"

Aucun enregistrement n'a été pratiqué ; on s'est contenté de l'observation après laparatomie du péristaltisme et du tonus de l'intestin avant et après l'injection du produit.

6 - Chimisme sanguin

Les ions, après perfusion on évalue les variations du Na^+ et du K^+ au photomètre à flamme.

L'équilibre acide-base

- Le CO_2 plasmatique total a été recherché sur le sang artériel par la méthode de de VAN SLYKE.

- le pH du sang artériel a été mesuré par méthode potentiométrique au pHmêtre de TACUSSEL avec les précautions d'usage.

La saturation oxy-hémoglobinée des sangs artériels et veineux a été mesurée avec l'hémoreflecteur de BRINKMANN.

La glycémie a été dosée par la technique de BAUDOIN et LEWINE.

7 - Etude des synergies et antagonismes pharmacologiques

Les drogues dont la liste suit ont été étudiées par voie veineuse injectée.

- Avant l'injection d'A.E.T. pour mettre en évidence leur effet possible sur l'action cardio-vasculaire du produit qui avait été testé immédiatement avant aux mêmes doses ;

- Après l'injection d'A.E.T. pour mettre en évidence une action possible de ce dernier sur les effets cardio-vasculaires de la drogue envisagée, laquelle avait été testée immédiatement avant aux mêmes doses.

Adrénaline	20 30/ds 1ml d'eau distillée	Hydergine	0,10 mg/Kg
Nor. Adrénaline	10 Y/Kg/minute perfusion	Peudiomide	1,5 mg/Kg
Acéthyl.choline	1/2 mg/Kg	Trophénium	1,5 mg/Kg
Atropine + Acéthyl. choline	0,15 mg/Kg 1/2 mg/Kg	Arfonad	0,5 mg/Kg
Chlorpromazine	1/2 mg/Kg	Sérotonine	1/10 mg/Kg
Phénergan	1/2 mg/Kg	Vitamine C	100. 200. 300 mg
Diparcol	1 mg/Kg	Glutathion réduit	1/2 mg/Kg
Dolosal	1/2 mg/Kg	Glutamine	1/2 mg/Kg
Adrénochrome	50 Y/Kg	Insuline	4 unités/Kg
Glucosé hypertonique	30 p 100 : 1 ml/Kg.		

Toxicité

Injection intra-péritonéale d'une solution d'A.E.T. à 4 p 100 dans du soluté salé isotonique à 75 rats mâles :

- mortalité nulle pour 300 mg/Kg
- mortalité totale pour 400 mg/Kg
- DL - 50 360 mg/Kg

dans les conditions de température du laboratoire.

Aux doses supérieures à 350 mg/Kg les animaux survivants présentent souvent des hémoragies oculaires et parfois des lésions cutanées : dépilation en plages limitées à distance du point d'injection.

Aux doses supérieures à 400 mg/Kg la toxicité se manifeste par une agitation d'autant plus précoce que la dose injectée est plus importante, suivie de crises cloniques généralisées sans crise tonique aboutissant à la mort en 2 à 10 minutes.

Les crises sont parfois accompagnées d'hémoragies oculaires précoces.

B - RESULTATS

1 - Appareil circulatoire

Action cardio-vasculaire générale

- chez le chien :
  - dose unique i.v. de 30 mg, provoque flèche hypertensive modérée sans hypotension secondaire. (Fig. 1)
  - en perfusion : 12 mg/Kg en 20', provoque une élévation tensionnelle légère (un ou deux points) avec léger élargissement de la différentielle qui dure le temps de la perfusion et s'arrête avec elle. (Fig. 2)
- chez le lapin :
  - l'injection unique provoque une chute tensionnelle assez rapidement compensée.

Action vasculaire locale

- sur la patte de chien, perfusée à débit constant, l'injection de 30 mg d'A.E.T. provoque une chute tensionnelle ; il y a donc une action directe vaso-dilatatrice sur les vaisseaux de la patte.

L'injection dans la circulation générale provoque l'hypertension coutumière, puis avec un certain retard dû à la vitesse de perfusion du Jouvelet, une hypotension assez atténuée du fait, sans doute, de la dilution du produit dans la masse circulante.

Il semble s'agir d'un effet vaso-dilatateur par action directe sur les vaisseaux car la section du sciatique et du crural ne l'interdit pas après l'injection dans la saphène.

Il ne s'agit donc pas d'une action centrale.

- dans le domaine de la Mésentérique supérieure, vaso-dilatation provoquant une hypotension par action directe ; là encore il y a hypertension générale après injection par voie générale et hypotension mésentérique

Débit cardiaque

	Avant	Après
Injection unique de 30 mg	1170 ml/m	1645 ml/m
Perfusion	900 ml/m	2890 ml/m

. il y a donc augmentation du débit cardiaque dans le cas de la perfusion,

. la seconde mesure faite sous perfusion évite l'hyperventilation et exprime plus nettement l'accroissement du débit.

Eléments cardiaques et vasculaires isolés

- sur l'oreillette isolée on constate une augmentation de l'amplitude des contractions pour des concentrations du produit de l'ordre de 10^{-3} ; exceptionnellement on a pu constater une inhibition pour des concentrations plus fortes, de l'ordre de 10^{-2} (voir Fig. 3 et 4)
- sur des fragments d'aorte isolée, on constate une chute du tonus.

Etude électro-cardiographique

- Après injection unique ou après perfusion on constate :

. ralentissement du rythme,

. et de façon très inconstante et seulement à forte dose un aplatissement, voire une inversion de l'onde T..

Mécanismes centraux

- L'hypotension obtenue par excitation du bout central du Vague n'est pas influencée par le produit.
- Pas davantage celle que provoque l'excitation du bout central du Sciatique.
- Egalement inchangée, l'hypertension provoquée par le clampage des deux carotides.

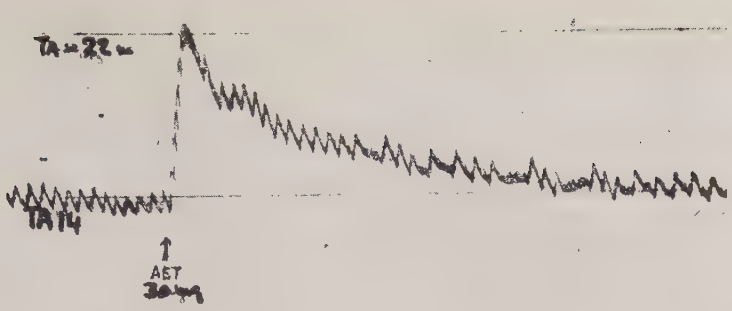


Fig 1

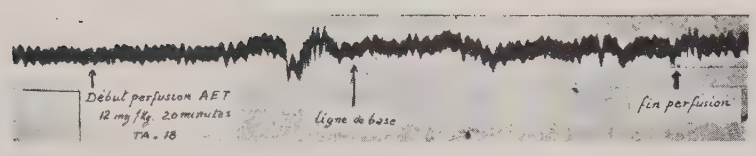


Fig 2

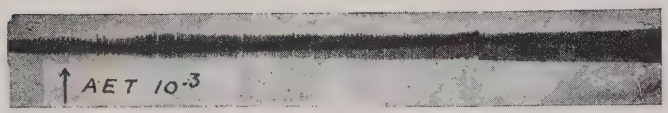


Fig 3

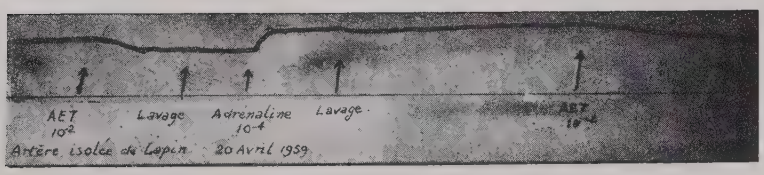


Fig 4.

2 - Appareil ventilatoire

L'enregistrement pneumographique après injection unique (30 mg) met en évidence une forte excitation ventilatoire, constamment observée, avec augmentation parallèle de l'amplitude et de la fréquence.

Une hypotension fait suite à cette excitation ; on peut vraisemblablement la mettre sur le compte d'une hypocapine conséquence de l'hyperventilation immédiate.

L'étude spirométrique confirme ces résultats : augmentation du débit ventilatoire. (Fig. 5)

L'action de la perfusion est beaucoup moins nette (cela est important en utilisation thérapeutique clinique).

Consommation d'O_2

Elle n'est pratiquement influencée ni par l'injection d'une dose unique, ni par une perfusion.

Action sur la dépression respiratoire

- dûe aux barbituriques :

. si les doses de barbiturique ne sont pas trop massives, il a été observé sur le chien que l'injection d'A.E.T. pendant l'apnée provoque parfois le retour des mouvements ventilatoires spontanés en quelques secondes.

- dûe à la morphine :

. sur le lapin : aucune action eupnéisante

3 - Système nerveux

L'E..E. G. du lapin éveillé est modifié

- apparition d'ondes lentes de sommeil avec augmentation de l'amplitude.

L'excitabilité neuromusculaire

- légèrement augmentée après la drogue, moins sur le muscle que sur le nerf.

4 - La diurèse

Elle passe de 0,3 à 0,4 ml/minute après administration de la drogue.

5 - Action sur les muscles lisses

L'intestin isolé de lapin voit son activite pendulaire considérablement augmentée par des dilutions de 10^{-8} à 10^{-3} gr/cm^3 de la drogue.

Cette augmentation d'amplitude persiste fréquemment après lavage.

Sur l'intestin "in situ" après injection par voie veineuse generale, on voit apparaître des contractions puissantes et des mouvements péristaltiques intenses au niveau des anses grêles.

6 - Chimisme sanguin

Ionogramme après injection unique de 30 mg d'A.E.T.

	Avant		Après	
	K	Na	K	Na
1)-	135 mg °/°°	3,25 g °/°°	100 mg °/°°	3,30 g °/°°
2)-	150 mg °/°°	3,20 g °/°°	150 mg °/°°	3,20 g °/°°

Equilibre acide-base

Le CO_2 total plasmatique, peu influencé sur le sang veineux et abaissé sur le sang artériel

	Avant		Après	
	CO_2 artériel	CO_2 veineux	CO_2 artériel	CO_2 veineux
1)-	42 vol %	47 vol %	41 vol %	45 vol %
2)-	33 vol %	45 vol %	28 vol %	45 vol %

Le pH artériel après une injection unique

	Avant	Après
1)-	7, 08	7, 06
2)-	7; 00	7, 04
3)-	7, 02	7, 02
4)-	7, 00	7, 06
5)-	7; 16	7; 16

La saturation oxyhemoglobinée (après injection unique)

	Avant		Après	
	Artère	Veine	Artère	Veine
1)-	92 p 100	19 p 100	94 p 100	20,4 p 100
2)-	94 p 100	20 p 100	94 p 100	21,6 p 100
3)-	65 p 100	31 p 100	96 p 100	58 p 100

dépression respiratoire dûe au Pentothal.

La glycémie (après injection unique)

	Avant	Après
1)-	1,12 g/litre	0,92 g/litre
2)-	1,20 g/litre	1,12 g/litre.

7 - Etude des synergies et des antagonismes pharmacologiques

Adrénaline

Nette addition d'action, A.E.T. augmente l'intensité et la durée de la flèche hypertensive. (Fig. 6 et 7)

Nor. Adrénaline

La perfusion de Nor. Adrénaline (8 Y/Kg/minute) s'accompagne d'une hypertension passagère. La mise en route d'une perfusion parallèle d'A.E.T. semble empêcher la chute tensionnelle qui suit l'arrêt de la perfusion de Nor. Adrénaline et maintient une pression plus élevée, plus longtemps. (Fig. 8)

Atropine

L'action hypertensive de l'A.E.T. est potentialisée par l'Atropine.

Acéthyl. Choline

L'action hypotensive semble être augmentée par l'A.E.T.

Chlore Promazine

L'effet hypotenseur du Largactil est moins accusé après administration d'A.E.T. Le Largactil est sans action sur l'hypertension provoquée par l'administration d'A.E.T.

Phénergan, Diparcol, Dolosal, Hydergine : pas d'action nette.

N'interdit pas l'H.T.A dûe à l'A.E.T. ;

Pendiomide, Penthonium : L'A.E.T. injecté avant, interdit la chute tensionnelle que ces drogues provoquent habituellement.

Arfonad : L'A.E.T. injecté après, ramène la tension artérielle à la normale même quand l'hypotension est bien établie (voir figure 9)

Sérotonine

Pas de modification de son action sur la tension artérielle, dans la mesure d'ailleurs où cette action que l'on sait discordante, suivant les espèces (Jeanne Lévy - 1957) peut être considérée comme constante.

Vitamine C

Très forte potentialisation de la flèche hypertensive de l'A.E.T. par la vitamine C.

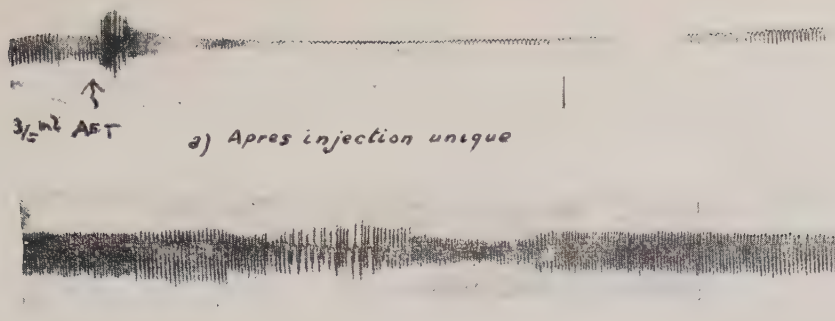


Fig: 5

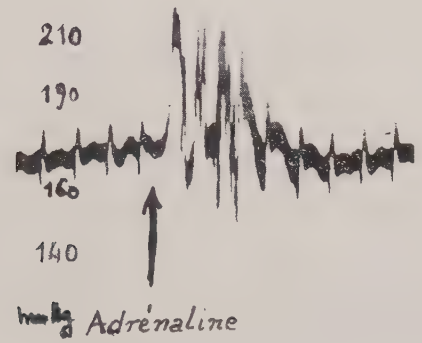
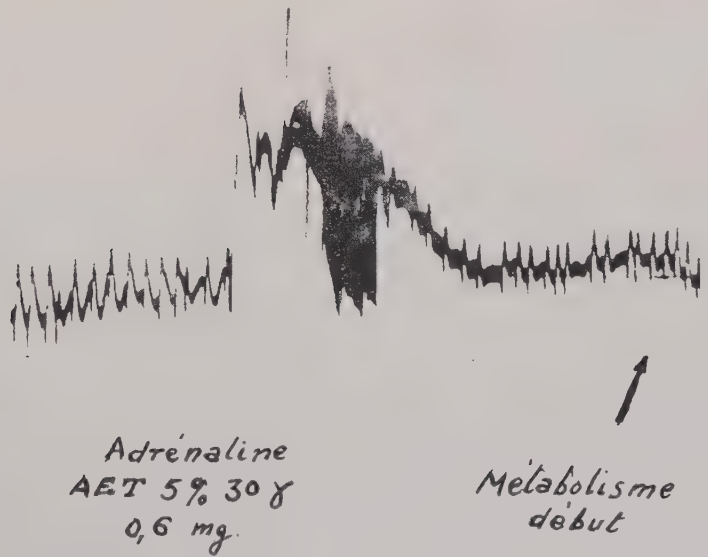


Fig: 6

A) Adrénaline 30 γ



B) Adrénaline 30 γ + AET 0,6 mg.

Fig: 7

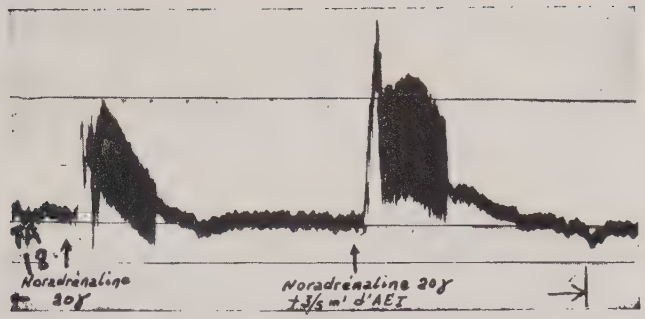

Noradrénaline
20γ
Noradrénaline 20γ
+3/4 ml d'AEI

Fig. 8

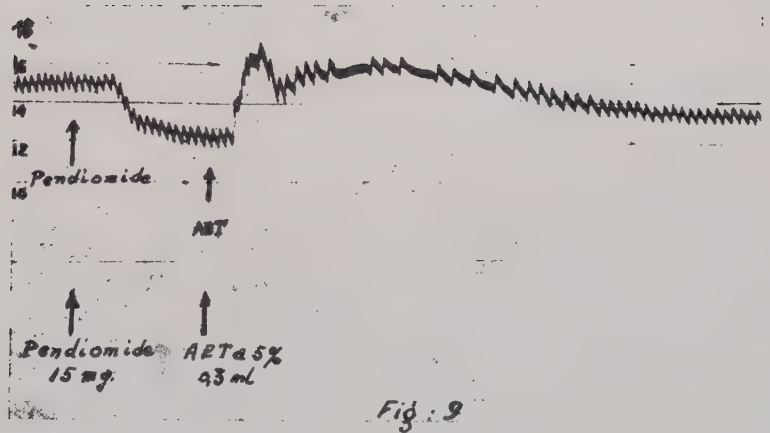

16
14
12
Pendiomide
AET
Pendiomide
15 mg.
AET à 5%
0,3 ml

Fig. 9

Glutathion réduit
Glutamine
Adrénochrome
Insuline
} pas d'action nette

Glucosé-hypertonique 30%

Forte potentialisation de l'effet hypertenseur de l'A.E.T. par le glucosé hypertonique 30%.

CONCLUSION DE L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Deux actions ont paru particulièrement importantes au cours de l'expérimentation animale : l'action du produit sur la tension artérielle et sur la ventilation.

L'action cardio-vasculaire de l'A.E.T., polymorphe, (discordante suivant les espèces animales auxquelles s'adresse l'expérimentateur) peut apparaître paradoxale : localement, on note, autant sur territoires vasculaires isolés que sur fragments vasculaires, une hypotension alors que la tension artérielle générale subit un bref fléchissement, rapidement suivi d'une hypertension modérée et durable.

Cette hypotension qui apparaît très vite après l'injection d'A.E.T., DI STEFANO ( ) la rattache à un phénomène d'excitation vogal car elle disparaît après administration d'atropine.

Par l'hypertension qui lui fait suite, force est de la rattacher à une augmentation de la puissance de contraction cardiaque puisqu'elle va de pair avec une vaso-dilatation périphérique et une bradycardie. Cela vient d'ailleurs corroborer l'augmentation de puissance de contraction de l'oreillette isolée, ainsi que l'augmentation du débit cardiaque après administration de la drogue.

L'action sur la ventilation, constante, se résume à une puissante excitation ventilatoire avec augmentation considérable de l'amplitude et à un moindre degré de la fréquence ; il semble s'agir d'une action directe de la substance injectée sur les centres. Cette action peut s'opposer à la dépression dûe aux barbituriques ; elle est moins nette à l'égard de la dépression dûe à la morphine chez le lapin. Il ne s'agit pas d'une action métabolique puisque la consommation d'oxygène ne varie pas.

D'autre part, il n'est pas sans intérêt de noter l'action discordante du produit sur la tension artérielle du chien et du lapin ; cette discordance a été notée par tous les auteurs (DI STEFANO, H. LABORIT), l'hypertension notée chez le chien s'opposant à l'hypotension que l'on peut observer chez le lapin.

Or il en est de même pour la sérotonine (J. LEVY) ; Or ne s'agit il pas dans les deux cas de produits auxquels on reconnaît dans certaines circonstances physico-chimiques des propriétés anti-oxydantes ? Par ailleurs, l'A.E.T ., comme la Sérotonine, est un excitant ventilatoire. Et il est une autre analogie qui peut rapprocher ces deux produits : la baisse de la glycémie provoquée par l'A.E.T. chez le chien ; on sait qu'une action identique a été observée lors de l'étude pharmacodynamique de la sérotonine aussi bien sur l'animal intact que sur l'animal diabétique (MYRSKY et NIAUSSAT).

De toutes façons l'étude de l'action cardio-vasculaire et ventilatoire de l'A.E.T. paraît extrémement intéressante : on se trouve en présence d'un tonicardiaque, hypertenseur sans effet sympathomimétique, qui est d'autre part un excitant respiratoire.

Les rapports des effets de l'A.E.T. avec ceux des substances sympathomimétiques montrent une opposition assez large, l'hypoglycémie et l'hypokaliémie de l'A.E.T. contrastant avec l'hyperglycémie et l'hyperkaliémie que l'on peut constater après administration de substances sympathomimétiques.

Cette action apparente l'A.E.T. aux ganglioplégiques ; il apparaît alors comme une sorte de "ganglio-plégique - hypertenseur".

Finalement bien qu'il s'agisse d'une substance dont les effets sont difficilement applicables, hypertenseur vaso-dilatateur et bradycardisant, ganglioplégique et anti-ganglioplégique, l'A.E.T. permet cependant d'envisager des perspectives physio-thérapeutiques que nous avons étudiées par la suite.

Thérapeutique symptomatique mettant à profit :

. l'effet tonicardiaque et vasculaire,

. l'effet d'excitation respiratoire,

. l'effet d'épargne de glucose et de potassium.

Surtout thérapeutique "métabolique" utilisant ses propriétés anti-oxydantes, coupant court aux chaines réactives des radicaux libres.

APPLICATION CLINIQUE

HYPOTHESE DE TRAVAIL

En entreprenant ce travail nous avons essayé d'appliquer à la clinique un certain nombre d'hypothèses relatives aux métabolismes, hypothèses issues de notions biochimiques d'acquisition récente : les bases de ce travail reposent sur deux notions essentielles que nous développerons d'abord :

- la notion d'anti-oxydant,
- l'importance des groupements SH.

ces deux éléments se trouvant, à propos de l'A.E.T., plus ou moins liés.

1 - La notion d'anti-oxydant :

Un certain nombre de substances ont attiré l'attention par leurs propriétés anti-oxydantes ; celles-ci semblent liées à la présence d'un hydrogène mobile dont le départ peut faire apparaître un radical libre ou structure à électron célibataire. On peut approximativement définir un radical libre comme une structure dont l'atome porte sur sa couche périphérique soit un électron seul, soit un nombre impair d'électrons. Cette couche périphérique étant en biochimie la couche active, entrant en réaction avec les molécules environnantes.

Les atomes ou molécules possédant un nombre impair d'électrons sont paramagnétiques et de ce fait douées d'une grande réactivité ; ils sont capables, cherchant à s'apparier, de créer autour d'eux de nouvelles molécules à nombre impair d'électrons, c'est à dire de nouveaux radicaux libres ; il apparaît ainsi une réaction en chaine qui désorganise la matière vivante.

Il s'agit là de notions connues de longue date en chimie générale, mais dont l'intérêt en biochimie n'a été pris en considération que depuis assez peu de temps. Mais un radical libre s'unissant à un autre radical libre peut former un corps stable et il s'agit là d'un processus possible de freinage de la réactivité biochimique ; agissant ainsi ce radical libre joue le rôle d'un anti-oxydant. Un anti-oxydant peut jouer à l'égard de toute autre structure présentant des radicaux libres, des électrons libres, des électrons paramagnétiques, à l'égard de l'oxygène par exemple, un rôle de fixation de son électron célibataire. Il donnera ainsi naissance à un corps stable. (Cette notion permet de comprendre pourquoi la majorité des anti-oxydants ayant un rôle protecteur contre les radiations ionisantes, ont aussi une action protectrice contre la toxicité de l'oxygène

en pression - ainsi en est-il de la sérotonine, de l'A.E.T., etc...). D'une façon générale on peut donc envisager l'action anti-oxydante ainsi : le corps à propriétés A.O. renferme des atomes d'hydrogène très mobiles, leur départ provoque l'apparition d'un radical libre, lequel peut se combiner préférentiellement avec un autre radical libre donnant ainsi naissance à un corps stable et stoppant la réaction en chaine.

Nous voilà proches de la dynamique des réactions biochimiques dans le sein de la cellule vivante, en particulier des réactions enzymatiques ; on peut admettre que ces substances à action anti-oxydantes peuvent participer à des processus métaboliques qui se déroulent dans l'intimité même de la cellule à la surface des grosses molécules protéiques, milieu sétérogène où se déroulent des phénomènes d'absorption.

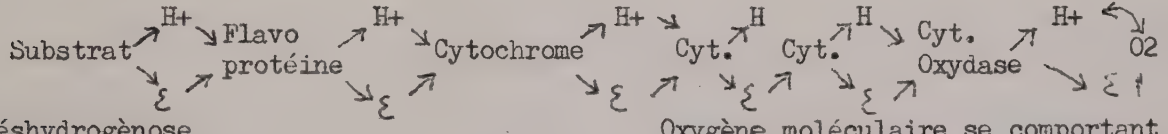
Les familles d'anti-oxydants étudiées peuvent être chimiquement très différentes, réunies seulement par cette communauté de propriétés. On a ainsi étudié des diphénols, dont le type est l'hydroquinone,

des composés soufrés dont fait partie l'A.E.T. (Amino.Ethyl.Iso. Thiouronium), produit qui a fait l'objet de notre travail.

L'élément réactif réside très probablement dans le groupement - SH en position terminale qui semble apparaître par remaniement de la molécule lorsque le produit est en solution (SCHAPIRA) groupement sur l'importance du quel nous reviendrons tout à l'heure.

L'A.E.T. comme les autres corps à propriétés anti-oxydantes aurait pour effet d'agir sur les réactions d'oxydo-réduction interrompues ou inhibées par l'inactivation de certains systèmes enzymatiques.

L'arrachement et le transfert des électrons, éléments de base des processus d'oxydation d'un substrat, se déroulent suivant un schéma que l'on peut figurer ainsi :



Déshydrogènose

Oxygène moléculaire se comportant comme un accepteur d'électrons, puis comme accepteur d'Hydrogène (H+)

Mais il arrive que dans certaines circonstances (exposition à des radiations ionisantes, administration d'oxygène en pression) il se produit une réaction en chaine amenant une multiplication (ou plutôt une succession rapide) de radicaux libres.

C'est en créant des radicaux libres qu'agissent les radiations ionisantes, l'energie de ces radiations est capable d'exciter les molécules, c'est à dire de faire passer un électron d'une orbite moins périphérique à une orbite plus périphérique (en nous plaçant dans le cas de la représentation de BOHR). Cet électron "célibataire" atteignant la courbe la plus peripherique peut alors donner naissance, dans certaines conditions, à un radical libre ; ces radicaux libres d'une durée de vie extrèmement brève, risquent de créer autour d'eux de nouveaux radicaux libres, suivant le schéma déjà envisagé jusqu'à ce qu'ils aient apparié leur électron célibataire.

Ces transferts d'électrons, éléments essentiels des processus d'oxydo-réduction, permettent l'utilisation de l'énergie des substrats. Nous reprenons ici l'hypothèse de MICHAELIS suivant laquelle l'oxydation des molécules organiques procède par étapes successives de transfert d'un seul électron.

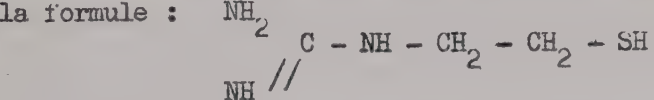
Il apparaît donc dans le cours des réactions des corps intermédiaires qui sont des radicaux libres : le rôle des substances à propriétés anti-oxydantes va donc être d'apparier leur électron célibataire avec celui d'un autre radical libre et de couper court ainsi à la réactivité de ceux-ci.

2 - L'importance du radical - SH

Il y avait plusieurs raisons pour que l'A.E.T. soit utilisé en thérapeutique humaine. D'une part, sa toxicité relativement faible, d'autre part, ses propriétés pharmacodynamiques singulières, enfin parce que l'orsqu'il est en solution, il est probablement porteur d'un radical - SH en position terminale et la place de ce radical SH est prépondérante au sein des systèmes enzymatiques qui assurent les oxydo-réductions, tout spécialement dans le cas du Co-enzyme A - SH.

Plusieurs faits expérimentaux laissent entendre que c'est par son groupement SH que l'A.E.T. est actif.

Il est, à ce propos, intéressant de rappeler l'opinion de certains auteurs qui ont montré qu'un groupement - SH ne pouvait avoir de propriétés anti-oxydantes utilisables que s'il est séparé par deux groupes CH d'un radical aminé, (ce qui est le cas pour l'A.E.T. si l'on admet son remaniement moléculaire en solution donnant alors la formule :



(Mercapto-éthyl-guanidine)

- l'action métabolique opposée du produit sur l'animal à l'état vigil et sur l'animal anesthésié aux barbiturates (ces derniers inhibant le Co-enzyme A) (H. LABORIT et coll.)

- l'action anti-ganglio-plégique.

En effet, la ganglioplégie est dûe suivant les travaux de TORAKHOVSKI (10) à une compétition des corps à action ganglioplégique avec l'acétyl-choline sur les groupements SH des protéines : ce même auteur a récemment montré que l'on pouvait s'opposer à l'action d'un ganglioplégique comme l'héxa-méthonium par le glutathion ou le cystéine.

Les mêmes propriétés ont été mises en évidence lors de l'étude des synergies et autogonismes médicamenteux (12) de l'A.E.T., au cours de l'établissement de la pharmacodynamie du produit.

L'A.E.T. s'oppose à la chute tensionnelle provoquée par les ganglioplégiques et s'il est administré alors que la chute tensionnelle s'est déjà produite, il ramène les chiffres tensionnels à la normale.

Il est certain que nombre d'enzymes ont besoin d'un groupement SH libre et l'oxydation de ce groupe donnant naissance à une liaison S - S les inactive. Ils peuvent alors être réactivés par la réduction de cette liaison et réapparition des groupes SH, telle que peut en produire le glutathion réduit.

C'est probablement à ce type d'action que l'on peut rattacher l'activité de l'A.E.T., l'importance de son effet antiganglioplégique fait penser que ce groupement SH est particulièrement actif : de toutes façons, il est logique d'envisager que la présence de ce groupement SH peut réactiver certains enzymes auxquels le sylflydrile est absolument indispensable.

Si la preuve est faite de la prépondérance du groupement SH dans l'activité de l'A.E.T. il n'est pas sans intérêt d'envisager son utilisation thérapeutique en combinaison avec un autre agent anti-oxydant (semi-quinonique par exemple).

APPLICATION A LA THERAPEUTIQUE NEUROLOGIQUE

L'expérimentation animale avait mis en évidence :

- une récupération marquée du fonctionnement du cerveau de lapin après anoxie sévère (provoquée par interruption de la circulation cérébrale de 17 à 30 minutes), ( )

- la suppression du coma post-électro-choc chez le rat,

L'administration du produit à des sujets sains anesthésiés aux barbituriques et l'effet "réveil" qui s'était manifesté, ont amené à utiliser

l'A.E.T. dans le traitement des comas et c'est à l'étude clinique de ce problème qu'est consacrée la plus grande partie de ce travail.

Nous avons administré de l'A.E.T. de façon systématique aux comateux post-traumatiques (opérés ou non) dans le service de Neuro-chirurgie de Monsieur le Docteur HOUDART à Lariboisière ; grâce à sa bienveillance nous avons pu administrer et étudier les effets du produit sur des comas post-traumatiques ou d'une autre nature.

Les doses utilisées ont varié de 500 mg à 2 g. par jour. Les premiers malades en particulier ont reçu des doses très prudentes d'A.E.T. et l'innocuité du produit nous a incité par la suite à préconiser des traitements plus intensifs.

La voie d'introduction était le plus souvent intra-veineuse : c'est la voie qui a été utilisée de façon constante pour le début des traitements:

- perfusion de 500 mg, dans 500 ml.

chaque fois que cela a été possible, nous sommes passés à la voie orale sous forme de cachets dosés à 250 mg. Il convient cependant de remarquer que la voie orale semble moins efficace et ceci nous a souvent amené à doubler des doses lorsque nous avons changé notre voie d'introduction de la drogue.

ETUDE CLINIQUE

ADMINISTRATION CHEZ DES SUJETS SAINS A L'ETAT VIGIL

Le produit a été injecté à quelques sujets sains, volontaires, à l'état vigil.

Nous avons utilisé une solution à 2,5 % (500 mg/20 ml), à des doses de l'ordre de 100 à 200 mg. Nous avons injecté des doses fractionnées dans une tubulure de perfusion dans laquelle passait du sérum glucosé isotonique à 50 °/°°.

Pour chacun d'entre eux nous avons effectué une surveillance du pouls, de la ventilation, de la tension artérielle, un tracé électrocardiographique,

- avant l'administration du produit,
- entre les injections fractionnées,
- après l'administration d'A.E.T.,

Nous groupons les résultats dans les tableaux suivants :

X..... Gabriel - 41 ans

Facteur - sportif, hospitalisé pour une fracture de jambe.

Antécédents chirurgicaux hanaux (appendicectomie), antécedents médicaux nuls.

1 -	Tension artérielle	Pouls	Respiration signes variés
0	10, 5 - 7	60	Resp. 18/minute
50 mg AET pendant perfusion de sérum glucosé - 5 min.	9, 5 - 6, 5	48	peu de troubles subjectifs. Hyperventilation.
AET 25 mg. 10 min.	10 - 6	48	Après la phase d'excitation de l'injection, rythme normal. Resp. 20/m.
AET 50 mg. 15 min.			sensation de tête lourde. Vasodilatation.
20 min.	10 - 6, 5	52	
25 min.	10 - 6	58	Resp. 18/min.

Conclusion : peu de signes subjectifs, vasodilatation discrète du visage ; Action très nette sur le pouls ; hyperventilation importante au moment de chaque injection.

2 - Electrocardiogramme un rythme sinusal.

Il objective le ralentissement du pouls et une nette augmentation de la taille des complexes.

X..... Roberte - 19 ans

Aucun passé pathologique notable.

1 -	Tens. Art.	Pouls	Respiration
AET i.v. lent. 50 mg	12 - 8		
6 min.	12 - 8	100	Toux - rougeur de la face - larmoiement - malaise intense - respiration bruyante, précipitée
12 min.	12 - 8	88	
18 min.	12 - 8	100	
AET 50 mg.			Excitation respiratoire - malaise
28 min.		88	
38 min.	11 - 7	80	

Après 100 mg, la tension artérielle et le pouls baissent légèrement, la respiration montre une hyperventilation à l'injection ; quelques malaises apparaissent, très passagers.

2 - Electrocardiogramme

On remarque encore une certaine augmentation de l'amplitude des complexes, faible et variable selon la dérivation.

X.... Ali - 40 ans (Hôpital Tenon - Service MEARY)

Hospitalisé pour blessures par coups de couteaux - Perfusé par du sérum glucosé 5 %

1 - Temps	Tens. Art.	Pouls	Respiration - remarques
0	11 - 7	76	16/minute
AET i.v. 25 mg			Respiration très fortement stimulée, 5 mouvements respir. très violents. Malaise important, très passager. Impression de "mort imminente".
5° minute - AET 25 mg	12 - 8	76	Calme respiratoire
10° minute	13 - 8	64	Nouveau malaise et hyperventilation.
15° minute	13 - 8	64	
30° minute	10 - 6	76	Calme - respiration normale.

Signes subjectifs très importants chez ce malade. Le ralentissement du pouls est transitoire. L'excitation respiratoire caractéristique du produit est très nette. A noter l'élévation tensionnelle avec ralentissement du pouls.

2 - Electrocardiogramme : peu de changement des complexes.

X... Irma - 50 ans (Hôpital Tenon - Service MEARY)

Hospitalisée pour hémicolectomie - opérée depuis 30 jours - Maladie de Basedow. Traitée depuis 1949.

1 - Temps | Tens. art. | Pouls | Respiration

0	12 - 8	134	22/minute - malade émotive
AET i.v.10mg			
3° min.	12 - 8	132	
10° min. AET 30mg	12 - 8	130	24/minute
20° min. AET 20mg	12 - 8	128	
30° min. AET 20mg	12 - 8	128	22/minute
40° min. AET 30mg	12 - 8	128	
50° min. AET 20mg	12 - 8	128	
95° min.		122	

13 mg. ont été injectés par voie intra-veineuse, lentement.

2 - Electrocardiogramme : aucune variation notable.

CONCLUSION DE L'ADMINISTRATION A DES SUJETS SAINS A L'ETAT VIGIL.

Nous avons pu noter :

Une action constante, toujours égale sur la ventilation :

- hyperventilation avec élévation parallèle du rythme et de l'amplitude respiratoire, phénomène fugace, pratiquemment immédiat, suivant de quelques secondes chaque réinjection et durant quelques secondes.

D'autres actions plus frustes ou dissociées :

- ralentissement du pouls, variable suivant les sujets, souvent transitoire, objectivé par les tracés E.C.G.
- une action sur la tension artérielle, variable avec les sujets.

Une seule action semblant constante : l'élargissement de la tension artérielle différentielle.

- une certaine augmentation de l'amplitude des Q R S à l'enregistrement électro-cardiographique.
- une vaso-dilatation cutanée au niveau de la face, larmoiement ou toux.
- enfin, des signes subjectifs variables avec le sujet et la vitesse d'injection, malaises, voire impression de "mort imminente".

Il faut noter que chez l'une des malades atteinte de maladie de Basedow, les doses injectées ne semblent pas avoir produit d'effet notable et on peut penser que, compte-tenu de cette hyperthyroïdie, nos réinjections ont été trop "timides".

ADMINISTRATION A DES MALADES SOUS ANESTHESIE GENERALE.

En ayant pris soin d'effectuer les mêmes mesures que chez les sujets à l'état vigil avant l'administration du produit (à savoir : pouls, tension artérielle, mouvements respiratoires par minute, tracé E.C.G°) nous avons injecté la drogue à des doses voisines de celles utilisées chez les sujets précédents et suivant la même méthode : injection dans une tubulure de perfusion dans laquelle passe le sérum glucosé isotonique.

X.... André - 30 ans - (Hôpital Tenon, Service MEARY)

L'A.E.T. a été administré sous anesthésie générale en fin d'intervention pour une hernie inguinale droite.

Le malade a été prémédiqué avec du Phénergan 50 mg, Dolosal 100 mg, et a reçu Pentothal 1,10 g, Flazédil 80 mg.

1 - Temps	Tens. art	Pouls	Respiration
avant AET	13 - 9	84	16/minute
AET i.v. 50mg	13 - 8	80	Excitation respiratoire importante
5°min AET 50mg			Augmentation brusque de l'amplitude et de la fréquence respir.
10° min.	13,5 - 8	80	20/minute
20° min AET 50mg	13,5 - 8	80	Nouvelle excitation respiratoire
30° min AET 50mg	"	"	"
35° min AET 25mg	14 - 8	80	20/minute

Outre un ralentissement léger du pouls et un élargissement de la pression artérielle différentielle (14-8), on note la grande augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoire, à chaque injection, augmentation passagère.

2 - Electrocardiogramme : aucun changement notable.

3 - Le réveil du malade a été calme, même euphorique et suffisamment rapide pour faire penser à un effet de "réveil" du produit.

Madame X..... - 34 ans (Val de Grâce)

Cholécystectomie (cholédocotomie + Duodénotomie) - Ictère par rétention.
La malade est prémédiquée avec Phénergan 50 mg + Dolosal 100 mg + 1 suppositoire de Nembutal. Pendant l'anesthésie, la perfusion du sérum glucosé est additionnée de Dolosal, Diparcol, Phénergan, Hydergine. La perte de conscience est assurée par de l'Hémineurine (SCTZ). Puis Brévatonal, du Médiatonal sont donnés.

	Tension artérielle	Pouls
...	12 - 6	68
après 200mg d'AET	13 - 6	100
+ 200 mg	13 - 6	

X..... 24 ans - (Val de Grâce) - chirurgie, Professeur FAVRE

Appendicite aigue.

	T.A.	Pouls	Respiration
	15 - 6	120	
A.E.T.			
5 minutes après A.E.T.	15 - 8	68	Hyperventilation au moment de l'injection.

Il faut noter la diminution considérable du rythme du pouls, avec une diminution de l'élargissement de la pression artérielle différentielle.

L'induction de l'anesthésie a été réalisée avec 0,70 g. de Pentothal, 12 mg de d-Tubocurarine, et 50 mg. de Dolosal, sans qu'aucune dépression respiratoire n'apparaisse.

X..... 35 ans, - (Val de Grâce) - Eventration et Dupuytren.

Temps	.T.A.	Pouls	Respiration
0	12 - 6	100	16/minute
Pentothal 0,50 g.			
5 minutes	12 - 6	88	18/minute
A.E.T. 25 mg.	12 - 6	88	Hyperventilation très importante
8 minutes, AET 25 mg.	12 - 6	84	13/minute Hyperventilation
10 minutes Dipancol - Dolosal	12 - 6	100	
25 minutes - Pentotahl			11/minute
27 minutes A.E.T. 25 mg.	13 - 7	88	16/minute - Hyperventilat.
55 minutes	13 - 7	80	

La modification de la tension artérielle est très faible et les variations du rythme du pouls sont peut-être influencées par les temps opératoires. La dépression respiratoire dûe au Pentothal semble contrebattue, l'hyperventilation au moment des injections est toujours très appréciable.

Madame X..... Ginette - 47 ans - (Val de Grâce)

Paraplégie flasque en voie de rétrocession. Hémithyroïdectomie pour goître kystique.

	T.A.	Pouls	Respiration
	16 - 7	140	
Pentothal 0,50g.	13 - 7	128	18/minute
Dolosal, d-Tubocurarine A.E.T. 50 mg.	13 - 7	128	Augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire.

Madame X.... 21 ans - (Val de Grâce)

Greffe de peau.

	T.A.	Pouls
avant A.E.T.	14 - 9	80
AET - 50 mg.	14 - 9	80

Madame X..... (Val de Grâce)

Intervention : embrochage osseux.

	T.A.	Pouls
Anesthésie avec (Largactil) Phénergan (Dolosal) SCTZ	22 - 10	120
Perfusion de glucose hypertonique 15 %	25 - 10	116
10 h 30 - A.E.T. 50 mg.	22 - 7	100
10 h 45	25 - 10	112
A.E.T. 50 mg.	24 - 10	96

Le ralentissement du pouls et la chute tensionnelle sont réguliers et d'intensité variable.

X..... 48 ans -(Val de Grâce)

Fermeture d'un anus iliaque.

Temps	T.A.	Pouls
0. Malade perfusé, recevant mélange M_1	13 - 7	90
30 min. induction d'anesthésie - Pentothal 0, 70 g. - d-Tubocurarine 21 mg.		
40 min. Intubation	17 - 10	105
45 min. A.E.T. 25 mg.	13 - 9	120
1 h. A.E.T. 25 mg.	12 - 8	130 plateau

X..... 70 ans - (Val de Grâce, chirurgie, Professeur FAVRE).

Ablation d'un boulon. Le malade a été prémédiqué avec Phénergan, Dolosal, Atropine ; l'anesthésie est induite par 0,50 g de Pentothal.

Temps	T.A .	Pouls	Respiration
10 h.	12 - 6	80	18/minute
10 h 10 A.E.T. 50 mg.			
10 h 15	10 - 6	60	très active
Pentothal 0,10 g.			aucune dépression respiratoire
Dolosal 50 mg	12 -		dépression très légère.
10 h 20	12 - 6	76	18/minute
10 h 30 A.E.T. 50 mg.	11 - 6	70	hyperventilation brève
10 h 35	10 - 7	70	20/minute
10 h 40		64	
11 h 45	9 - 5	56	

L'action très nette sur la respiration semble prévenir les dépressions respiratoires dues au Pentothal. L'action bradycardisante et hypotensive à un moindre degré apparaît rapidement après l'injection.

X..... Andra - 88 ans - (Val de Grâce, service du Professeur FAVRE)

L'intervention est une amputation de cuisse droite pour gangrène. Il s'agit d'une embolie artérielle sur une maladie mitrale décompensée (E.C.G. joints). La malade est perfusée avec du sérum glucosé hypertonique (250 ml) contenant un complexe vitaminique B (B_1, B_6, B_{12}) ; elle est prémédiquée avec 1/2 Dolosal, 1/2 Phénergan, plus 2 ml du coktail : 1 Dolosal + 1 Phénergan + 1 Diparcol + 4 Hydergine. De l'hémipeurine est apportée en complément. L'AET paraît indiqué pour son action vaso-dilatatrice périphérique et tonicardiaque.

1 -

temps	T.A.	Pouls	Respiration - Remarques
Avant A.E.T.	15 - 6	90	
A.E.T. 25 mg.	15 - 6	70	Hyperventilation
15 min. après AET : 25 mg.	15 - 6	88	Hyperventilation - Le pouls reste alors stable autour des chiffres initiaux, la T.A. restant inchangée, l'amputation elle même ne donnant lieu à aucune modification.
fin d'intervention	15 - 6	96	

On note donc l'hyperventilation et une baisse passagère du pouls.

2 - Electrocardiogramme : peu de changements vue la détérioration considérable des complexes.

3 - Suites simples - sort au 25° jour cicatrisée.

CONCLUSION SUR L'ADMINISTRATION DU PRODUIT A DES MALADES SOUS ANESTHESIE GENERALE

De même que pour le groupe précédent, il est un phénomène d'apparition constante à chaque réinjection, c'est l'action sur la ventilation. Chaque réinjection provoque une hyperpnée importante, phénomène qui disparaît lorsque la drogue est en solution très étendue et perfusée.

Elle semble cependant capable de supprimer, dans ce cas, la dépression respiratoire d'un malade anesthésié au Pentothal.

La bradycardie a été ici pratiquement constante, elle est à noter bien que, pour certains malades, on puisse la mettre sur le compte des variations du rythme cardiaque en fonction des temps opératoires.

L'action sur la tension artérielle semble avoir été plus fruste, mais constante ; on peut cependant noter un élargissement de la tension artérielle différentielle chez la plupart des sujets.

Enfin, un fait d'un incontestable intérêt clinique a été observé : il s'agit de l'"effet-réveil" qu'a eu l'A.E.T. sur les malades anesthésiés aux barbituriques.

Les sujets en anesthésie profonde sont rapidement passés à un état d'anesthésie beaucoup plus superficiel ; les sujets auxquels le produit a été administré alors qu'ils étaient en fin d'intervention en anesthésie très superficielle, se sont réveillés dans un délai très bref qui fait penser à la réalité de cet "effet-réveil".

Dans aucun cas nous n'avons constaté de larmoiement, toux ou importante vaso-dilatation cutanée.

Enfin, bien entendu, aucun signe subjectif n'a pu être noté sinon le réveil un peu euphorique de l'un des opérés.

APPLICATION AUX COMAS TRAUMATIQUES

Sans méconnaître les difficultés que soulève l'observation de la valeur thérapeutique d'un médicament nouveau à partir d'un petit nombre de cas cliniques, tout en sachant que la surveillance d'un coma est une observation de nuances, sujette à de nombreuses causes d'erreurs, nous avons administré de l'A.E.T. à un certain nombre de blessés qui présentaient un coma post-traumatique.

Chez certains malades, en l'absence d'indication opératoire, le produit a été injecté sans qu'aucune thérapeutique chirurgicale n'ait été appliquée, le traitement restant seulement médicamenteux ; chez d'autres, l'AET est venu en appoint au traitement opératoire classique lorsqu'un coma ne regressait pas après l'intervention évacuatrice ou la levée d'embarrure. Il y a donc des blessés opérés et des blessés non opérés. Nous n'avons effectué parmi eux aucune sélection et ces cas cliniques représentent le "tout venant" des urgences traumatiques de neuro-chirurgie.

Les malades ont été examinés quotidiennement (ou bi-quotidiennement) certains d'entre eux ont fait l'objet d'examens très rapprochés, en cours de perfusion par exemple ; de toutes les améliorations mentionnées on peut évidemment se demander si elles ne seraient pas survenues par évolution spontanée ; cependant nous avons noté plusieurs fois une telle concordance dans le temps entre la mise en oeuvre du traitement et l'apparition d'une amélioration, ou bien entre l'arrêt de l'administration d'A.E.T. et l'apparition d'une rechute, qu'il semble difficile de parler de simultanéité fortuite.

Le nombre restreint des malades traités, ne permet peut-être pas une évaluation numérique, chiffrable, de la valeur du produit ; il est cependant suffisant pour retirer de ces observations une impression clinique très favorable.

OBSERVATION N°1 CHAISE Lucienne - 36 ans

- trauma crânien ayant entraîné le coma le 16 Janvier 1960.
- Entre le 21 Janvier 1960 en coma carus :
  - ne répondant pas à l'appel de son nom,
  - insensible aux sollicitations extérieures,
  - réagissant faiblement au pincement.
- un électro-encéphalogramme montre :
  - une activité de base lente,
  - des altérations lentes d'origine profonde.

  Le tout semblant être en rapport avec un hématome intra-cérébral ou sous-dural droit. Malade non opérée.
- Sur le plan végétatif pas de signes alarmants :
  - pouls : 112,
  - tension artérielle : 12 - 6,
  - respiration : 24/minute.

La malade est immédiatement traitée par A.E.T . 500 mg en perfusion intra-veineuse.

- Dès le lendemain une "impression de mieux" semblait se faire jour et le 23 Janvier 1960, l'amélioration est manifeste après la dose de 1 g. du produit : la malade parle, faiblement, remue les deux bras, la malade dit son nom et signale "qu'elle a mal à la tête".
- Un nouveau tracé électro-encéphalogramme est pratiqué le 25 Janvier 1960 et les signes de souffrance n'ont pas cédé ; le tracé serait, au contraire, plus agravé. Malgré l'agravation des signes électriques et suivant plutôt l'amélioration de l'état clinique on continue l'administration du produit à raison de 500 mg par jour en intra-veineuse.
- Les signes végétatifs se maintiennent très satisfaisants et la conscience progresse.
- Le 30 Janvier 1960 la malade parle de ses cinq enfants qu'elle nomme, est capable de calculs simples, elle est cependant assez dépressive (pleurs fréquents quand elle évoque ses enfants ou son avenir).
- Sur le plan végétatif : Pouls : 100, T.A.: 11-6, Resp. : 20/minute.
- La malade sort le 4 Février 1960 guéris. Elle a reçu 3,5g. d'A.E.T.

OBSERVATION N° 4 Monsieur ROCHA - 56 ans

- Trauma crânien le 16 Décembre 1959.
- coma apparu dans les 24 heures qui ont suivi,
- Il s'agissait d'une embarrure pariétale droite levée chirurgicalement le 28 Décembre 1959.
- Le 19 Janvier 1960, on se trouvait en présence d'un malade obnubilé, somnolent et incontinent, réagissant à l'appel après un temps de latence, obéissant à des ordres simples mais incapable de parler.
- Sur le plan végétatif :
  - température : 36 ° 7,
  - Tension artérielle : 14 - 9,
  - Pouls : 90,
  - Respiration : 18/minute.
- Le 20 janvier un traitement par l'A.E.T. est entrepris aux doses moyennes de 500 mg par jour en perfusion intra-veineuse. Dès ce jour le malade parle un peu, se montre capable de calculs simples (2 + 2, 2 + 3, etc...)
- Le 27 Janvier 1960, l'amélioration est très sensible : le malade se souvient de sa nationalité (Portugais), de son âge, parle de sa femme et de ses enfants ; la récupération motrice est également rapide, surtout au niveau des membres inférieurs.
- Le 8 Février 196 0, état psychique parfait, récupération motrice encore très incomplète, sur le plan végétatif aucune modification importante;
- Le malade sortira guéri, confié aux Kinésithérapeutes le 20 Février 1960.
- Il a reçu 8 g. d'A.E.T. en perfusion et par voie orale.

OBSERVATION N° 5 — Monsieur LARDEAU - 47 ans

- Coma après traumatisme crânien le 2 Janvier 1960.
- Evacuation chirurgicale d'un volumineux hématome sous-dural gauche le 4 Janvier 1960.
- Le 19 Janvier, avant le début du traitement par l'A.E.T., le malade est dans un état d'obnubilation confinant au coma ; cependant il déglutit, tire la langue, sur ordre, mais est incapable de s'exprimer.
- Sur le plan végétatif :
  - une tension à 14 - 10,
  - un pouls à 100,
  - une respiration à 30/minute.
- A partir de cette date le malade recevra 500 mg/jour en moyenne d'A.E.T. en perfusion veineuse.
- Sur le plan végétatif, plusieurs incidents ont marqué les premiers jours de traitement :
  - clochers thermiques à 39 ° 7,
  - et tachypnée paroxystique survenant après la perfusion.
- Devant ces signes qui se sont reproduits à deux jours de distance on a décidé d'interompre momentanément les perfusions quotidiennes.
- L'amélioration de la conscience a été assez progressive, ce n'est que le 9 Février 1960 que le malade a cherché à parler ; les progrès ont ensuite été beaucoup plus rapides : un certain degré de confusion jusqu'au 14 Février. Puis amélioration manifeste jusqu'à un état voisin de la normale à la date du 24 Février 1960.
- Parallèlement les signes végétatifs se sont améliorés jusqu'à la même date :
  - tension artérielle : 14 - 8,
  - pouls : 80,
  - respiration : 22 / minute.
- En fait, amélioration progressive mais lente à se manifester.
- Le malade a reçu 10, 5 g. d'A.E.T.

OBSERVATION N° 6 CHAUVIN Marcel - 57 ans

- Trauma crânien par accident de la voie publique le 20 Janvier 1960.
- Hématome extra-dural droit,
- Evacuation chirurgicale le 21 Janvier 1960.
- Le traitement par l'A.E.T. est commencé le jour même de l'intervention, lendemain du traumatisme.
- Etat de conscience : coma,
  - le blessé réagit au pincement,
  - mydriase gauche,
  - reflexe photomoteur +++
- Sur le plan végétatif aucun signe inquiétant.
- Dès ce jour : 500 mg d'A.E.T. vont être perfusés quotidiennement.
- Dès le 25 Janvier 1960, apparaît une amélioration manifeste : le malade reconnaît les gens de son entourage, regarde autour de lui, essaie de parler, obéit très correctement aux ordres simples,
- Sur le plan végétatif on retrouve un état semblable à celui observé le premier jour post-opératoire :
  - pouls : 90,
  - tension artérielle : 14 - 8,
  - respiration : 19/minute.
- L'amélioration observée se poursuit, le malade reçoit de l'A.E.T. pendant 9 jours.
- Il sort le 10 Février 1960 en très bon état, il persiste cependant un certain degré de désorientation.
- Le malade a reçu 4, 5 g. d'A.E.T.

OBSERVATION N° 7 MACY Monique - 23 ans

- Traumatisme crânien le 26 Février 1960.
- Perte de connaissance immédiate (une fracture de jambe parée sur place).
- On a noté le jour même :
  - . Mydriase droite,
  - . Otonogie gauche,
  - . Aréflexie globale,
- Le 27 Février 1960, à cause du coma, après apparition d'un Babinski droit, persistance de la mydriase fixe ... transfert en neuro-chirurgie décidé. La malade entre à Lariboisière.
- Le 28 Février 1960, la malade est en coma sous surveillance, un traitement par 500 mg de gardénal + antibiotiques est institué. On retrouve :
  - . un déficit moteur droit,
  - . une importante rigidité des membres supérieurs en flexion,
  - . pas de réponse à l'appel,
  - . un certain degré d'agitation,
  - . par ailleurs, persistance de la mydriase et du signe de Babinski droit, extrême paresse (~~sinon~~ absence) de réflexe photo-moteur.
- Le 29 Février 1960, état à peu près inchangé :
  - . troubles de la déglutition,
  - . la rigidité semble céder quelque peu,
- Sur le plan végétatif aucun signe alarmant :
  - .. pouls : 116,
  - . tension artérielle : 11 - 7,
  - . température : 38°,
  - . respiration : 20/minute.
- C'est le 29 Février 1960 qu'est injectée la première dose d'A.E.T. : 500 mg en perfusion intra-veineuse.
- Un électro-encéphalogramme montre quelques signes de souffrance hémisphérique gauche mais pas suffisamment nets pour en conclure à un hématome et pour opérer.
- Le 1er Mars 1960, mydriase bilatérale tout à fait instable, apparaissant lors de la mobilisation de la tête pour disparaître quelques minutes plus tard, réapparition de la rigidité, aucune conscience : faible réaction au pincement.

Pendant les 26 jours suivants la malade va rester dans un état apparemment inchangé :

- aucune amélioration sur le plan de la conscience : coma profond, ne réagissant ni au bruit, ni à l'appel de son nom, réagissant lentement et de façon diffuse au pincement, les signes de décérébration semblent cependant s'atténuer progressivement pour disparaître en une quinzaine de jours,
- on évoque la possibilité d'une contusion hémorragique du tronc cérébral.

- Pendant ces 26 jours la malade est soumise au seul traitement par l'A.E.T. en perfusion i.v. Dans les premiers jours l'apparition d'une crise convulsive avait fait ré-instituer un traitement par gardénal et mg. pen- 48 heures.
  - alimentation par sonde gastro-duodénale, état général satisfaisant,
  - la mydriase disparaît aux alentours du 20 Mars.
- Le 26 Mars 1960 de façon brusque amélioration manifeste de l'état de conscience en cours de perfusion d'A.E.T. : la malade ouvre les yeux, suit du regard les personnes qui se déplacent.
- Elle a alors reçu exactement 10 grammes de produit.
- Dès le lendemain, elle déglutit très correctement, suit du regard tout ce qui se passe dans la salle en même temps qu'apparaissent en quelques jours sourires, approbations, réclmations etc... La malade reconnaît son entourage, elle reste porteuse d'une hémiplégie droite en cours de rééducation motrice : progrès rapides sur ce plan aussi.
- Le 8 Avril 1960, la malade quitte le service de Neuro-chirurgie pour un service de chirurgie générale où on projette d'intervenir sur sa fracture de jambe. Nous la trouvons ce jour, assise dans son lit, souriante et fumant tranquilement en lisant Paul Eluard ...
- Elle a reçu 20 grammes d'A.E.T., soit approximativement 500 mg. par jour d'abord par voie intra-veineuse, puis par voie digestive dès qu'une sonde a été mise à demeure.

OBSERVATION N° 10

DE LAMOTTE - 30 ans -
Gardien de la Paix

- Renversé le 20 Février par une voiture : trauma crânien, coma immédiat ;
- De plus, le blessé est choqué, il est porteur de deux fractures ouvertes de jambe.
- Parage des fractures et transfert en Neuro-chirurgie le 24 Février en raison de la persistence et de l'agravation du coma.
- A l'entrée le 24 Février : coma profond, le blessé réagit de façon imprécise aux très fortes excitations :
  - la déglutition est impossible : fausse route,
  - on note une très importante hypertonie des membres supérieurs en flexion,
  - le blessé est de plus cyanosé, la respiration accélérée, sa tension artérielle à 8 - 5 ne se maintenant qu'avec une perfusion de néo-synéphine qui a accompagnée le blessé pendant son transport.
- A 17 heures : injection d'A.E.T. 150 mg. à la seringue, poussée lentement (3'). Dès la fin de l'injection la respiration gagne en amplitude et s'accèlère, le malade ouvre les yeux et semble suivre du regard, il déglutit avec un certain retard.
- A l'hyperpnée initiale fait alors suite une respiration plus calme, plus ample avec disparition de la cyanose. Cette amélioration dure à peu près deux heures puis, progressivement, une obnubilation croissante se fait jour en même temps que réapparaît l'hypertonie des membres supérieurs.
- A 20 heures, est installée une nouvelle perfusion d'A.E.T. 500 mg i.v. que l'on fait passer en deux heures, très rapidement la conscience s'améliore à nouveau et l'hypertonie disparaît.
- A 23 heures, nouvelle perfusion d'A.E.T. 350 mg. Il est à noter que dès le début du traitement par l'A.E.T. la néo-synéphine a été stoppée et la tension artérielle se maintient à un niveau tout à fait satisfaisant (la perfusion d'A.E.T. est une solution dans du sérum glucosé iso-tonique).
- Le lendemain le malade, un peu obnubilé, sort cependant de son état à chaque incitation il est capable de dire son nom, de répondre aux questions simples.
- Les perfusions d'A.E.T. sont continuées plusieurs jours et le blessé reçoit une dose totale de 5,5 g.
- Après l'amélioration spectaculaire des toutes premières heures de l'administration, l'état de conscience reste étale pendant 48 h. puis le progrès reprend et le 6° j. après son entrée, le blessé est tout à fait conscient et son examen neurologique est normal; il quitte alors le service.

OBSERVATION N° 11 LEFEVRE Michel - 44 ans

- Trauma crânien par accident de la voie publique le 7 Février 1960.
- Atteinte de la région pariétale droite (
- Du 7 Février au 15 Février 1960 : l'examen neurologique reste le cliché radiologique pris après l'accident ne montre pas de trait de fracture et brusquement le 13 apparaîssent un certain nombre de signes de localisation :
  - aphasie discrête,
  - obnubilation qui va en s'accentuant,
  - léger déficit moteur droit,
  - mydriase bilatérale,
- Le 15 Février 1960 le malade entre dans le service dans un état d'obnubilation qui confine au coma. Il ne répond pas aux questions ; il est complétement désorienté.
- Sur le plan végétatif, seul le pouls à 130 est un peu alarmant.
- Evacuation chirurgicale d'un volumineux hématome sous-dural gauche.
- On institue un traitement par l'A.E.T. à raison de 500 mg/jour en perfusion. Dans les jours qui suivent le malade reste comateux.
- Le 20 Février, on note une relative amélioration de l'état de conscience, l'interruption du traitement par l'A.E.T. amène à constater le lendemain une agravation : le malade qui la veille ouvrait les yeux à l'appel de son nom, reste sans réaction et ne bouge qu'au pincement.
- On reprend le traitement par l'A.E.T. et le 23 Février le malade est présent, capable de répondre aux questions simples, il effectue correctement des calculs arithmétiques simples : extrémement dysarthrique il est difficilement intelligible.
- Le 2 Mars 1960 le malade est très conscient, il persiste cependant une importante dysarthrie.
- Le malade a reçu 15 grammes d'A.E.T.

OBSERVATION N° 13 ZALEWSKI Milano - 54 ans

- Entre dans le service le 5 Janvier 1960 après trauma crânien par chute au cours d'une crise comitiale.
- A l'entrée malade dans un état d'obnubilation assez avancé :
  - torpeur profonde,
  - malade réagissant peu au pincement,
  - de fortes excitations l'arrachent de sa torpeur mais il exécute mal des ordres élémentaires.
  - discret déficit moteur du membre supérieur gauche.
- L'électro-encéphalogramme montre des anomalies paroxystiques lentes de la région temporale droite. Le tracé est en faveur d'un accident hémorragique intra-parenchymateux, lobe temporal et frontal droits.
- Le traitement par l'A.E.T. 500 mg par jour en perfusion est instauré le 16 Février 1960, soit onze jours après le trauma.
- Deux jours après, apparition d'une amélioration qui va en s'intensifiant mais on est assez rapidement arreté par la constitution du malade qui ne semble pas avoir un développement cortical extrême.
  - état de conscience bon : malade présent,
  - mais incapacite de raisonner.
- Le malade cependant très amélioré a reçu 9,5 g. d'A.E.T.

OBSERVATION N° 14 Monsieur BARRET - 48 ans

- Trauma crânien par chute le 24 Février 1960.
- Intervalle libre de quelques heures,
- Apparition progressive d'un coma avec signes de Babinski gauches,
- Extension rapide des signes lésionnels,
- Dans la nuit : Babinski bilatéral, hypertonie généralisée, mydriase droite, coma carus, sans aucune réponse au pincement.
- Trou temporal droit de décompression : évacuation d'un important hématome sous-dural fronto-temporal droit avec :
  - . contusion cérébrale hémorragique,
  - . oedème cérébral.
- A.E.T. : 150 mg i.v. à la seringue, pratiquement pas d'hyperpnée qui est pourtant le signe le plus constant retrouvé chez tous les malades lors d'une injection rapide. Les 350 mg restants sont perfusés en per-opératoire.
- Le 25 Février, agravation des signes végétatifs : trachéotomie nécessitée par un encombrement respiratoire grave ;

  A.E.T. : 500 mg i. v.
- En quatre jours, malgré une perfusion quotidienne de 500 mg, l'état va s'agraver progressivement : une nouvelle intervention décompressive est pratiquée à gauche cette fois ;
- Le 29 on notait un coma carus, sans réaction au pincement, malade ne déglutissant pas,etc...
- Le pouls à 140, la respiration à 44 mouvements par minute, laissent entendre l'exitus qui se produit le 29 Février 1960.
- Le malade a reçu 2,5 g. d'A.E.T.

OBSERVATION N° 15 MAGGI Claude - 19 ans

- Trauma crânien par accident de la voie publique le 2 Avril 1960.
- Le malade est admis dans le service le 4 Avril 1960 en coma carus avec :
  - rigidité - hypertonie des 4 membres,
  - signe de Babinski bilatéral,
  - mydriase bilatérale et aréflexie globale.
- Les signes végétatifs sont alarmants :
  - respiration courte, superficielle, encombrée, trachéotomie.
- Un élector-encéphalogramme est pratiqué à l'entrée montrant de très importantes perturbations :
  - aucune activité de base,
  - pas d'ondes rapides.
- Le traitement par l'A·E.T. est commencé le 5 Avril à la dose moyenne de 1, 5 g/jour en perfusion veineuse ; malgré le passage du premier gramme en perfusion rapide on ne note aucune amélioration.
- Le malade meurt le 11 Avril 1 960, il a reçu 6 g. d'A·E.T.
- Il semble là que l'importance des lésions anatomiques était manifestement au-dessus de toute ressource thérapeutique, médicamenteuse ou chirurgicale.

OBSERVATION N° 16

Madame LOISEAU - 56 ans
(Obèse : 110 Kg.)

- Trauma crânien : accident de la voie publique.
- Coma carus : volumineux hématome sous-dural gauche, évacué le 5 Mars 1960
- Le 8 Mars 1960 :
  - vomissement : inhalation d'une partie du vomitus, encombrement,
  - apnée-anoxie, trachéotomie d'urgence à 13 heures,
  - crises convulsives, apparition d'une évauche de décérébration.
- Le lendemain la malade est à la limite de la cyanose, on note de plus :
  - inégalité pupillaire,
  - absence de reflexe photo-moteur,
  - reflèxe cornéen présent.

A.E.T. 500 mg i.v.

- la malade est placée sous respirateur artificiel d'Ergström.
- Les signes végétatifs ne sont plus aussi alarmants :
  - la tension artérielle est stabilisée à 10,
  - le pouls à 110.
- Depuis le 9 la malade reçoit 500 mg à 1 g. par jour d'A.E.T . perfusion, cependant les épisodes d'anoxie vont se répéter par encombrement bronchique au bout duquel les aspirations répetées ne viennent pas.
- Puis à partir du 15 Mars on voit apparaître un progrès manifeste :
  - reprise de la respiration spontanée efficace : arrêt de la ventilation artificielle,
  - très progressivement, la malade semble sortir de son coma, ouvre les yeux, s'intéresse à son entourage, demande leur nom aux personnes qui la soignent.
- Le 22 Mars, après un arrêt du traitement pendant trois jours, la malade semble "s'enfoncer" à nouveau, une reprise du traitement par l'A.E.T. ne semble plus être efficace comme lors de la première attache.
- Dans les jours qui suivent, on assiste malgré le traitement, à une détérioration de l'état de conscience qui amène la malade au coma le 27 Mars .

Interruption de l'A.E.T . le 6 Avril.

- La malade meurt le 16 Avril, après un épisode respiratoire aigusur lequel toute lumière n'a pas été faite malgré la vérification.
- La malade a reçu 25 g. d'A.E.T.

OBSERVATION N° 17 DOSSMANN Albert - 20 ans

- Trauma crânien ayant entraîné perte de connaissance immédiate le 4 Mars 1960 (accident de la voie publique).
- Le blessé est admis dans le service en très mauvais état le 6 Mars 1960.
- Coma carus avec :
  - encombrement respiratoire important, déglutition impossible,
  - troubles sphyncteriens : incontineuce des urines et des matières,
  - mydriase fixe, bilatérale, pas de reflexe photo-moteur,
  - instabilité des signes végétatifs avec irrégularité du pouls, alternances d'hypo et d'hypertension artérielle,
  - hémiplégie droite.
- L'électro-encéphalogramme pratiqué, montre l'existence d'un foyer de souffrance frontale gauche ;
- Pas de signes d'artériographie qui commande l'intervention.
- De plus on note :
  - une otorragie gauche,
  - une contracture en flexion du membre supérieur droit.
- Trachéotomie : crise comitiale sur table.
- Etat inchangé jusqu'au 9 Mars, date du début du traitement par l'A.E.T.
- L'état de conscience ira en s'améliorant progressivement dans les 6 premiers jours où le malade reçoit 1 g. d'A.E.T. en perfusion quotidienne ; les troubles sphynctériens disparaissent ainsi que la mydriase gauche.
- Le 15 Mars 1960 il ouvre les yeux à l'appel de son nom.
- Le 16, il dit bonjour, suit du regard, serre la main.
- Parallèlement les signes végétatifs sont allés en s'améliorant :
  - la respiration s'est régulariése,
  - pouls et tension sont stables : Pouls autour de 90, 100, tension 13 - 7.
- Très rapidement l'amélioration amorcée le 15, va s'accentuer : il s'assied, déglutit, et la récupération motrice est extrèmement rapide alors que disparaissent tous les signes oculaires.
- Le malade écrit son nom le 23 Mars, parle du prix de sa moto ... s'alimente seul, lit des romans en image. Guérison.
- Dose totale d'A.E.T. : 10, 5 g.

OBSERVATION N° 19 LOUPIEN Jacques - 22 ans

- Trauma crânien le 26 Février 1960 : accident de la voie publique.
- Coma carus, entre dans le service le 27 Février.

  A son entrée :

  - peu de réactions au pincement,
  - signes méningés certains,
  - Babinski bilatéral,
  - Mydriase droite,
  - Respiration irrégulière avec pauses.

- De plus, le malade est très encombré broncho-pulmonaire, râles disséminés dans les deux champs.
- Intervention évacuatrice le 27 Février,

  Hématome sous-dural, sans grosse contusion hémorragique du cortex,

  Trachéotomie, le malade est alors perfusé avec :

  glucosé isotonique : 500 cc.

  A.E.T. 500 mg.

- Les pauses respiratoires disparaissent.
- Le 28 Février et pendant les cinq jours qui vons suivre, il semble que le coma "s'allège", la respiration reste régulière, on note l'apparition de mouvements spontanés, disparition progressive de la mydriase et du Babinski, déglutition correcte.
- Sur le plan végétatif, la situation semble également s'améliorer :
  - pouls, tension artérielle, respiration, diurèse, très satisfaisants,
- Amélioration manifeste à partir du 6° jour : le malade jusqu'alors somnolent, s'éveille, demande qu'on le laisse en paix, réclame à manger et à boire, veut rentrer chez lui. Il lit à partir du 9 Mars 1960.
- Malade considéré comme guéri le 9 Mars 1960, arrêt de l'A.E.T.
- Dose totale d'A.E.T. : 10, 5 grammes.

OBSERVATION N° 20 VERON Gisèle - 32 ans

- Trauma crânien le 7 Mars 1960.
- Tranférée dans le service le jour même la malade se présente en coma carus avec :
  - . Babinski bilatéral,
  - . Mydriase droite,
  - . reflexe photo-moteur absent des deux côtés,
  - . un certain degré de rigidité,
- Sur le plan végétatif, un encombrement respiratoire majeur incite à pratiquer une trachéotomie d'urgence.
- L'A.E.T. est injecté pour la première fois le 11 Mars 1960, une dose moyenne d'A g. est employée ; il est à noter que pendant ce traitement d'une exceptionnelle longuemr (plus de trois mois) il y a eu des périodes d'interruption.
- Pendant les 3 mois d'observation quotidienne on n'a noté aucune amélioration de l'état de conscience, la malade est restée dans un coma profond, avec rigidité, hypertonie, sans aucune réaction à l'appel de son nom, une réaction diffuse au pincement.
- Mais en même temps, l'état bégétatif restait d'une remarquable stabilité : après dissipation de l'encombrement respiratoire des premiers jours, la malade a gardé :
  - . un pouls voisin de 90,
  - . une tension artérielle à 15 - 8
  - . une respiration à 24 mouvements par minute.
- Malgré un coma qui approche maintenant du 6° mois, on note un état général assez satisfaisant :
  - . amaigrissement modéré,
  - . état cutané tout à fait convenable,
  - . absence d'escarres,
- On a pu retirer sa canule de trachéotomie, la cicatrisation s'est effectuée normalement.
- La malade a actuellement reçu plus de 80 g. d'A.E.T.

OBSERVATION N° 23 DERROIN Albert - 48 ans

- Trauma crânien le 17 Octobre 1959.
- Entre dans le service le 18 Octobre 1959.
- Le blessé présente un hématome sous-dural temporal droit.
- Il subit le 25 Octobre 1959 une lobectomie temporale partielle droite.
- Coma carus avec hémiplégie gauche :
  - aucune réaction au pincement,
  - reflexe photo-moteur très faible, cornéen : présent.
- A partir du 20 Janvier 1960 (soit trois mois après l'installation du coma) le malade reçoit de l'A.E.T. à raison de 500 mg par jour en perfusion.
- Les signes végétatifs qui n'atient pas alarmants au départ :
  - Pouls : 100,
  - tension artérielle : 11 - 7
  - respiration : 30/minute,

  vont rester immuables, tout au plus peut-on noter quelques clochers thermiques intermittents.
- L'état de conscience, malgré un traitement prolongé (plusieurs mois) et intensif (le malade a parfois reçu 1 g 50, voire 2 g. d'A.E.T. par jour) est resté strictement inchangé : aucune réponse au pincement, seule une accelération du rythme respiratoire ou quelques mouvements de machonnement sanctionnent l'excitation cutanée.
- Le malade a reçu plus de 17 grammes d'A.E.T . par voie buccale et en perfusion i.v., l'absence de toute amélioration incite à interrompre le traitement.
- Exitus quelques semaines plus tard d'infection à pyocyanique.

- Il faut noter pour ce malade le retard apporté à la mise en train d'un traitement par l'A.E.T. (plus de 80 jours de coma avant le début de l'administration du début du traitement. L'absence de tout signe d'amélioration : "tout s'est passé comme si" le malade était déjà porteur de lésions irréversibles par le seul traitement médicamenteux.

OBSERVATION N° 26 OUIS Suzanne - 34 ans

- La malade entre dans le service le 18 Juin 1960 pour coma apparu quelques heures après trauma crânien par accident de la voie publique.
- Coma profond avec :
  - polypnée, mydriase droite, hemiplégie gauche, réflexes vifs,
  - Babinski bilatéral, agitation,
  - Hypertonie, contracture : rigidité de décérébration.
- Le 19 Juin, avacuation chirurgicale d'un très volumineux hématome extra-dural et coagulation de l'A. méningée moyenne.
- La malade reçoit à partir de ce jour 1 g. d'A.E.T. en perfusion quotidienne.
- Le 20 Juin, amélioration considérable des signes moteurs, disparition de la rigidité, mais aucun progrès sur le plan de la conscience, la malade reste en coma profond.
- Le 22 Juin, elle ouvre les yeux, à l'appel exécute à la demande quelques gestes simples.
- Le 27 Juin, la malade parle volontiers, mange seule, il reste un certain degré de viscosité.
- Elle quitte le service le 5 Août, guérie.
- Elle a reçu 16 g. guérie.
- Elle a reçu 16 g. d'A.E.T. : 4 g i.v.
  16 g per os.

OBSERVATION N° 31 Mr. VERSTUYPENS ♂ 59 ans

- Trauma crânien le 23 Décembre 1959.
- Coma avec encombrement pulmonaire : trachéotomie
- Interventions évacuatrices les 27 et 28 Décembre, deux hématomes extra-duraux.
- Avant tout début de traitement par l'A.E.T., le malade est dans le coma déficit moteur gauche.
- Ne répond pas au pincement de moyenne vigueur.
- L'électro-encéphalogramme montre un tracé discrètement altéré mais les ondes lentes ne permettent pas de soupçonner une collection intra-parenchymateuse.
- Le 18 Janvier 1960 : A.E.T . 500 mg en perfusion.
- A partir de ce jour, le malade va recevoir la même dose quotidienne par la même voie.
- Dès le lendemain le malade garde les yeux ouverts, suit du regard, répète des mots simples sur ordre.
- Sur le plan végétatif : rien à signaler.
- L'amélioration se poursuit mais le 23 Janvier une fausse route de la sonde de gavage provoque une inondation des voies respiratoires ; le malade fait un clocher thermique, il est manifestement insuffisant respiratoire ; il meurt le 26 Janvier après un épisode respiratoire aigu.
- Il a reçu 2,5 g. d'A.E.T.

COMAS TRAUMATIQUES

N°	NOM	AGE – SEXE	DIAGNOSTIC	INTERVENTION	ETAT DE CONSC. av. A.E.T.	TRAITEMENT	DUREE & DOSES	EVOLUTION DE LA CONSCIENCE	RESULTAT
1	CHAISE	F. 36 ans	suspicion d'hématome cérébral ou s/dural gauche – DECEREBRATION	0	coma carus	A.E.T. 5 jours après le déb. du coma	3, 50 gr.	amélioration, 2 jours après le début du Tt.	guérison
2	VICTOR	M. 50 ans	hématome s/dural droit EMBARRURE FRONTALE	opéré.	coma profond	AET commencé 60 j. après le début du coma	2 gr.	inchangée	décès
3	TRONCHON	M. 74 ans	hématome s/dural fronto-temporal gauche	opéré	obnubilation désorientation	A.E.T., 200 à 400 mg. perfusion/jour	1, 10 gr. en 4 j.	amélioration	guérison
4	ROCHA	M. 56 ans	hématome intra-temporal droit EMBARRURE PARIETALE DROITE	opéré	obnubilation extrême	400 à 500 mg/j. perf.puis cachets	8 gr.	amélioration, 8 jours après le déb. du Tt.	guérison
5	LARDEAU	M. 47 ans	hématome s/dural gauche étendu	opéré	coma	AET perfusion à 500mg/j,puis cachet	10, 5 gr.	amélioration, 10 jours après déb. du traitement	guérison
6	CHAUVIN	M. 57 ans	hématome intra-temporal pariétal droit	évacuation chirurgicale	coma	A.E.T., 2j après intervention	4, 5 gr.	amélioration immédiate	guérison
7	MACY	F. 23 ans	pas de s. de localisation nette tronc cérébral probable DECEREBRATION	0	coma carus	A.E.T. 3 j. après le trauma	20 gr. en 30 jours	amélioration après 26 j. de traitement	guérison
8	DE LIMA	M. 52 ans	hématome intra-cerébral droit	évacuation chirurgicale	coma carus	AET 3 j après le deb. du coma	4, 5 g. en 6 jours	inchangée	décès
9	BARBIEUX	M. 55 ans	hématome pariéto.occipital G.	évacué	obnubilation, désorient. agit.	AET perfusion 500 mg.	2, 5 gr. + Hydro-quinone	inchangée pendant 6 j. puis amélioration	amélioration
10	DELAMOTTE	M. 30 ans	pas de signes de local. nette	0	coma carus	A.E.T. 4 jours après le coma	5, 500 gr.	amelioration immédiate	guérison
11	LEFEVRE	M. 44 ans	volumineux hématome s/dural	trépan – évacuation	obnubilation confinant au coma	AET, 9 j. après le début du coma	15 gr.	amélioration 7 jours après le début du traitement	guérison
12	DAGNIAUX	M. 68 ans	hématome s/dural gauche	opéré	obnubilation progressivement aggravée	AET 9 j. après le trauma, 4 j. après obnubilation	500 mg.	inchangée	décès
13	ZALEWSKI	M. 34 ans	suspicion d'hémorragie intra-parenchymateuse fronto-tempor. D	0	obnubilation torpeur, coma	AET, 11 j. après le début	9; 5 gr.	amélioration 2 j. après le déb. du traitement	guérison
14	BARRET	M. 48 ans	hématome s/dural fronto-tempor. droit – contusion céréb. hémor.	décompression	coma carus	AET le jour même de l'accident	2, 5 gr.	inchangée	décès
15	MAGGI	M. 19 ans	pas de s. commandant l'intervent. DECEREBRE	0	coma carus	AET 3 j. après le début du coma	6 gr. en 6 jours	inchangée	décès
16	BOISEAU	F. 56 ans	hématome s/dural gauche	évac. chir. trachéotomie	coma carus	AET 4 j. après le deb. du coma	<5 g. en 1 mois	amélioration sensible, puis rechute	décès
17	DOSSMANN	M. 20 ans	signes d'altérations – EEG gauche pas assez nets pour intervenir	trachéotomie	coma carus	AET, 4 j. après le deb. du coma	10, 5 gr.	amélioration 8 j. après le début du traitement	guérison

C O M A S T R A U M A T I Q U E S

N°	NOM	AGE-SEXE	DIAGNOSTIC	INTERVENTION	ETAT DE CONSC. av. A.E.T.	TRAITEMENT	DUREE & DOSES	EVOLUTION DE LA CONSC.	RESULTAT
18	TRYPYS	F. 32 ans	suspicion d'hématome s/dural gauche (juxta-dural)	trachéotomie	coma carus	AET 3 j. après le début du coma	1 gr.	inchangée	décès
19	LOUPIEN	M. 22 ans	hématome s/dural droit	opéré	coma carus	AET 2 j. après le coma	10 g 500	amélioration 9 j. après le début du traitement	guérison
20	VERON	F. 32 ans	contusion cérébrale (phénomènes hémorragiques diffus ?) DECEREBRAT. hématome s/dural gauche	évacuation hématome discret oedème important.	coma carus	AET 500 mg à 1,5g/ jour depuis 6 mois	+ de 50 gr.	inchangée	stationnaire
21	DUVIVIER	M. 43 ans	hématome extra-dural hématome s/ dural contusion cérébrale	évacué	coma profond	AET 1g/jour en perfusion	37 g/ en 40 j.	amélioration très sensib. de la conscience - malade très conscient	décès par infection pyocyanique des escarres
22	BERGER	M. 45 ans	hydrôme s/dural - contus. cérébr.	trépan explorateur	coma	AET au 13° j. de coma	1g. perfusion ou per os - 30 j.	amélioration mais fausse route de sonde. Infect. broncho.pulmonaire	décès après épisode resp. sur.
23	DERROIN	M. 45 ans	pas de signes de local. nette	0	coma carus	AET 90j. après début du coma	AET 17 gr.	pas d'amélioration	décès
24	PRAT	F. 58 ans	hématome sous dural collapsus ventriculaire	évacuation chirurg.	coma carus	AET 1g/j. perfusion	AET 4 gr.	pas d'amélioration	décès
25	VION	M. 62 ans	hématome extra-dural gauche hématome s/dural droit	évacuation chirurg.	obnubilation puis coma après l'intervention	AET perfusion et cachets	6 j : 1 g.perfus. 8 j : 1 g. cachet = 14 gr.	amélioration 2 j. après le début du traitement	amélioration
26	OUIS	F. 33 ans	hématome extra-dural droit	évacuation	intervalle libre puis obnub. coma post-op.	AET perfusion, puis cachet post-opératoire	16 gr. en 16 j.	amélioration très rapide récupération intégrale	amélioration guérison
27	ST. DENIS	M. 58 ans	hématome intra-dural gauche	évacuation	coma vigil pré-op., coma prof. post. op.	AET au 5° jour post-opératoire	1g/j. perfusion	amélioration rapide	guérison
28	SARRE	M. 46 ans	hématome intra-cérébral contusion cérébrale	évacué	coma	AET perf. 1g/j.	30g en 30 jours	peu d'amélioration du coma - escarres +++	décès par infect pyocyanique
29	MOURA	M. 55 ans	hématome intra-cérébral gauche	évacué	coma faisant suite à obn. post-opérat.	AET tout de suite après l'intervention	1 g/j. en perfus. puis cachets	amélioration	guérison
30	HOULIER	M. 59 ans	hématome sous-dural gauche	évacué	coma profond	AET perf. puis cachets	15 g/ en 18 j.	amélioration à partir du 7° jour	guérison
31	VETSUYPENS	M. 59 ans	hématome extra-dural hémiplégie gauche	trépanation évacuat. trachéotomie	coma	AET à doses prudentes. 2,500 mg en 7 jours	350 mg/jour 7 jours	amélior.rapide de consc.Le malade "émerge" du coma, mais fausse route de sonde de gavage: inondation broncho-pulmonaire	décès malgré l'amélioration notable de la conscience
32	BEN ABDALLAH	M. 30 ans	hématome extra et sous-dural	opéré	coma carus	AET 1 g/jour perfusion	6 gr/en 6 j.	pas d'amélior. après la mise sous traitement par l'AET	L'importance des autres traumatismes-polytraumatisé) Gde instabilité des S.végétatifs amènent le décès en 6 jours

RESULTATS ET COMMENTAIRES

(comas traumatiques)

Sur les 32 blessés qui ont été traités par l'AET et dont le tableau récapitulatif ci-joint donne une vue synoptique, nous avons eu affaire à des tableaux cliniques assez divers :

La plupart d'entre eux (24 cas) étaient des comas carus, répondant peu ou mal à une excitation cutanée de moyenne intensité (pincement), insensibles (ou au moins ne répondant pas) aux excitations visuelles ou auditives, souvent atteints de troubles graves de la déglutition, signant la profondeur du coma. A ces troubles également on peut attribuer le nombre important de complications broncho-pulmonaires auxquelles nous avons eu à faire face.

Parmi ces malades 4 présentaient des signes de décérébration.

Dans 7 cas, il s'agit d'obnubilations graves ou progressivement agravées, immédiatement post-traumatiques ou post-opératoires.

Enfin, chez 22 malades, une intervention chirurgicale a été rendue nécessaire par les signes de compression qui se sont manifestés : le type des interventions a été le plus souvent le même : évacuation d'hématome et hémostase. Chez certains malades cependant, des lobectomies partielles ont été pratiquées devant l'aspect contus et hémorragique d'une partie de l'encéphale lésé.

Sur l'ensemble de ces malades nous avons observé :

- 17 guérisons,
- 14 décès,
- 1 état stationnaire,

A propos des 14 décès, il importe de signaler :

- 3 d'entre eux sont survenus chez des malades qui étaient déjà améliorés de façon très notable sur le plan de la conscience (observation 21.11. 31.).
- la cause de la mort a été l'infection à pyocyanique dans un cas, une fausse route de sonde de gavage dans 2 cas, fausse route ayant entraîné une inondation broncho-pulmonaire avec épisode suraigu d'infection et d'insuffisance respiratoire.

L'un d'entre eux est survenu chez un malade qui était déjà comateux depuis plus de 3 mois lorsque l'AET lui a été administré pour la première fois et chez lequel on n'a observé aucune amelioration après la mise au traitement. Ce malade est d'ailleurs décédé d'infection à pyocyaniques (obs. 23).

Il faut noter d'autre part le grand nombre de ceux dont la mort très précoce semble en rapport avec l'importance des dégats anatomiques de l'encéphale provoqués par le traumatisme, plusieurs d'entre eux ont reçu moins de 3 grammes du produit et il est peu probable qu'ils aient pu bénéficier des effets de la drogue (obs. 2. 12. 14. 18.).

Enfin, il faut faire une place aux blessés, polytraumatisés dont la mort était en rapport aussi bien avec les traumatismes associés qu'avec les lésions encéphaliques dont ils étaient porteurs (obs. 15. 32).

Ces eléments amènent à prendre en considération le temps écoulé entre l'apparition du coma et la mise en oeuvre du traitement par l'A.E.T.

Le traitement très prococe expose à traiter des malades porteurs de lésions gravissimes qui sont au dessus de toute ressource thérapeutique ; un traitement trop tardif (tel que celui relaté par l'observation 23) risque de s'adresser à des lésions stabilisées et trèsdifficilement réversibles.

Dans une perspective thérapeutique et compte-tenu de la minime toxité du produit, il semble meilleur de mettre en oeuvre le traitement par l'AET le plus précocement possible.

Il est une malade dont l'état est resté stationnaire malgré une administration précoce de la drogue et une intervention évacuatrice : cette malade (obs. 20) en coma profond, présentant des signes de décérébration a fait l'objet d'un traitement quotidien à la dose de 1 g par jour pendant plusieurs semaines : l'état de conscience inchangé, les signes de décérébration toujours aussi manifestes, contrastant avec une remarquable conservation de l'état général : absence de toute escarre cutanée, amaigrissement très modéré, stabilité remarquable des constantes végétatives, pendant plus de 5 mois.

En ce qui concerne les guérisons obtenues, la plupart semblent être sans séquelle, mais plusieurs malades sont sortis encore porteurs de déficits moteurs ou psychiques plus ou moins importants.

De toutes façons, l'appréciation d'une "guérison" post-traumatique en neuro- chirurgie est assez difficile lorsque le malade quitte le service convalescent; c'est la rééducation motrice, la reprise de son activité normale qui signent la guérison et c'est une notion que nous n'avons pu faire figurer ici.

Les malades "guéris" étaient capables, au moment de leur départ, de lire, écrire, de soutenir une conversation simple, ils étaient orientés dans le temps et dans l'espace.... c'est à peu près tout ce que nous possédons

comme critères.

Dans un même temps, nous avons reçu dans le service un certain nombre de blessés, porteurs de traumatismes analogues qui n'ont pas été mis au traitement par la drogue : l'importance des lésions, était comparable, le traitement chirurgical a été appliqué chaque fois qu'il s'imposait, la réanimation respiratoire, électrolytique a été absolument superposable, le seul élément différentiel entre les deux groupes de malades étant constitué par l'administration d'AET aux seuls malades du 1° groupe. C'est à 23 blessés non traités que nous avons comparé nos malades : comparaison très approximative dont nous n'attendions aucune "révélation" mais qui n'a pas été sans intérêt.

Dans ce groupe de 23 malades, nous avons eu les résultats suivants :

- 9 guérisons, soit 39, 20%
- 13 décès, soit 56 %
- 1 état stationnaire, soit 4,8%

Dans le groupe de malades traités (32), nous avions :

- 17 guérisons, soit 53 %
- 14 décès, soit 45%,
- 1 état stationnaire, moins de 3%.

Sans vouloir accorder une quelconque valeur à des pourcentages établis sur un nombre aussi restreint de cas, ils ont eu l'intérêt d'appuyer un peu l'"impression clinique favorable" que nous retirons de l'utilisation du produit.

Cette impression est basée sur plusieurs faits :

Si l'on veut bien mettre à part la mortalité immédiate ou très précoce qui est comparable dans les deux lots de malades, nous avons pu constater, chez les malades traités par l'A.E.T.

- une mortalité moindre,
- une récupération psycho-motrice plus rapide, plus complète.

Les malades traités ouvrent les yeux plus tôt, s'expriment mieux, s'orientent plus vite, lisent et écrivent plus facilement que les malades non traités.

C'est à peu près tout ce que l'on peut en dire de façon sûre.

ADMINISTRATION D'A.E.T.

a des

COMAS NON TRAUMATIQUES D'ORIGINES DIVERSES

+ Nous donnons ici, l'observation un peu plus détaillée d'un enfant opéré dans le service, qui semble particulièrement démonstrative de l'action notée chez plusieurs malades traités.

Observation n° 2 - GAUTHIER Jean-Jacques - 9 ans

- Enfant opéré le 3 Mars 1960 d'un astrocytome cérébelleux gauche.
- Dans les suites opératoires cet enfant, jusque là vivant, gai, bruyant, devient apathique, prostré, somnolent. Les signes végétatifs sont cependant rassurants :

. T° à 38°
. Pouls à 100
. Resp. 18 mouvements/minute
. T.A. 11 - 6

A l'interrogatoire l'enfant répond aux questions par monosyllabes, semble se désintéresser de son entourage, ne prend aucune initiative de geste ou de parole. L'orientation temporo-spatiale est difficile à apprécier.

Devant la persistance de ces signes on décide de lui administrer de l'AET en cachets : 250 mg au début, puis 500 mg par la suite.

Dès le 2ème jour du traitement l'enfant paraît beaucoup plus éveillé, au cinquième jour il lit dans sa chambre et raconte volontiers ce qu'il a lu ; il demande l'heure, impatient d'avoir la visite de sa mère.

L'incoordination motrice des premiers jours a complètement disparu au sixième jour après le début du traitement : il est capable de nouer ses lacets de chaussures, dans le même temps la démarche s'améliore grandement.

Les signes végétatifs sont restés identiques, la température est cependant redescendue à la normale. Au total après 4 jours d'obnubilation-torpeur, le traitement par l'AET est institué et l'amélioration commencée au deuxième jour va en s'accentuant : l'enfant quitte le service après ablation des points cutanés, en état très satisfaisant tant sur le plan de la conscience que de la coordination motrice.

COMAS NON TRAUMATIQUES

N°	NOM-AGE-SEXE	ETIOLOGIE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	DIAGNOSTIQUE OPERATOIRE	INTERVENTION	ETAT DE CONSCIENCE av. A.E.T.	TRAITEMENT, DUREE & DOSES - A.E.T.	EVOL de la CONSC.	RESULTAT
1	LACOUR M. 51 ans	Ictus hypertensif	hémiplégie droite hématome temporal	0	0	obnubilation extrême	250 à 500 mg i.v. par jour pendant 15 jours	amélioration pendant le traitement	amélioration certaine rechute à l'arrêt du traitement
2	GAUTHIER M. 9 ans	Astrocytôme	syndrome méningé	Astrocyt.	exérèse chirurg.	importante obnubilation post-opérat.	0,50 g. per os par jour, pendant 12 j. : 6 g.	amélioration très rapide	amélioration
3	LATOUR F. 54 ans	intervention sur les noyaux gris	tumeur	gliôme	exérèse	obnubilation, coma	AET: 3 j.après début du coma 1g/j;perfus. puis cachet:14g.	amélioration 2 j. après début du traitement	amélioration
4	BIAIS F. 66 ans	intervention sur région prénolaudique droite		méningiôme	exérèse	coma d'installation progressive	AET :3 j. après début du coma : 12 gr.	peu ou pas d'amélioration	décès
5	VIBERT M. 56 ans	Ictus hypertensif chez une ancienne aortite	hémiplégie, aphasie, hypertension	inondation ventriculaire	trépan	coma - signes de décérébration	AET : 1g/j. perf. 7 jours	pas d'améliorat.	décès
6	RENAC M. 55 ans	Ictus hypertensif	hémiplégie gauche, obnubilation	hématome intra-cérébral + hémorragie méningée.	trépanation évacuation	obnubilation, puis coma	AET: 1g/j. perfus. pendant 6 j.	amélioration au début, puis rechûte	décès (signes d'ischémie coronarienne.
7	VERDIER M. 47 ans	tumeur temporale métastatique (origine pulmonaire)	hémiplégie gauche - coma	tumeur kystique temporale droite	évacuation de la poche kystique + labectomie tempor. droite	obnubilation post-opératoire, puis coma	AET: 1g/j.perf. pendant 5 jours puis 1 g.per os pendant 20 j.	amélioration au 5° jour du traitement	guérison
8	FITOUSSI M. 47 ans	tumeur de l'angle fronto-cerebelleux	vertiges, céphalées, syndrôme vertibulaire	tumeur de l'amygd. cerebelleuse droite	ablation partielle de l'hémisphère cerebelleux	obnubilation	1 g/ j. perfus. 4 jours	amélioration	amélioration
9	MODBE F. 6 ans 1/2	encéphalite à virus	syndrôme méningé aigü. On pense à un engagement	0	ponction ventriculaire	coma, améliorat. après ponction. Rechûte	2 compr. o,25/j. pendant 12 jours 6 gr.	amélioration rapide. Récupérat. complète	guérison
10	LA..... 48 ans			métastases tardives multiples d'un néoplasme ignoré.		coma	perfusion : 1g/j pendant 8 jours		décès
11	KR..... 60 ans			gliome	ablation	coma	perfus. 1g/J pendant 2j. puis per os : 8 jours		amélioration
12	RO..... 62 ans			Neurinome de l'acoustique	ablation	coma	perf. 1g/j. pendant 8 jours		guérison
13	HA..... 50 ans			gliome	ablation	coma	perfus. 1g/j. pendant 2 j.		amélioration
14	BE..... 72 ans			ramollissement cérébral.		obnubilation	2g/j. par la bouche pend. 8 j.		amélioration

COMMENTAIRE

Au sujet des 14 malades ici présentés, il s'est agi de malades porteurs de tumeurs cérébrales dans 10 cas, tumeurs opérées dans 9 cas, l'un d'entre eux était porteur de métastases cérébrales multiples et n'a pas été opéré.

Pour la plupart, nous avons eu l'avantage de pouvoir commencer l'administration d'AET dès que le malade a semblé "s'enfoncer" quelque peu.

Trois malades étaient porteurs de lésions consécutives à un accident vasculaire cérébral, l'importance de l'hémorragie, les graves conséquences de leur hypertension (insuffisance cardiaque) ont fait qu'ils ont payé le plus leur tribut de mortalité.

Dans un cas il s'est agi d'une encéphalite virale, dont le pronostic semblait des plus sombres : l'importance des signes méningés et l'état général de la malade laissaient penser à une large diffusion du processus inflammatoire.

On a assisté, dès le début du traitement à une remarquable rétrocession des signes : guérison rapide et complète sans séquelle psychomotrice à sa sortie de l'hôpital.

En bref, nous présentons là 14 comas d'origines diverses qui ont, pour plus des 2/3 bien réagi au traitement par l'AET. Nous avons constaté ici :

- 10 améliorations ou guérisons,
- 4 décès dont : 1 chez un polytumoral non opéré,
  2 chez les "vasculaires".

ESSAI D'INTERPRETATION

La multiplication des résultats très favorables, amène à se demander quel est le mécanisme d'action auquel on peut rattacher l'ensemble des effets bénéfiques que produit l'administration de la drogue.

On aura vu plus haut, l'action vaso-dilatatrice de l'AET et on peut envisager que cette propriété facilite une récupération plus rapide des activités d'un tissu aux vaisseaux spasmés et facilite le retour à une trophicité satisfaisante d'organes jusque là en souffrance. L'A.E.T. aurait ainsi agi chez nos blessés et malades par régularisation de la circulation encéphalique.

Cette action semble cependant tout à fait insuffisante pour expliquer et le nombre et l'importance des améliorations que nous avons pu observer.

La récupération de fonctions cérébrales, l'effet "réveil" sur certains comateux, la spectaculaire amélioration de l'état psycho-moteur de certains grands obnubilés, tous ces phénomènes évoquent l'action de certains autres anti-oxydants et leurs effets neurologiques. On peut rapprocher les effets thérapeutiques de l'AET de la suppression du coma post-électrochoc chez le rat traité par un anti-oxydant ou de la récupération du fonctionnement cérébral après arrêt de la circulation encéphalique de plusieurs minutes chez le lapin.

L'action de l'AET peut donc apparaître comme liée à sa nature d'anti-oxydant ; il se comporte comme un agent de repolarisation cellulaire, de recouplage entre oxydations et phosphorylatrocis, un agent de réanimation métabolique ; cette action de recouplage entre phosphorylations et oxydations peut être envisagée en s'appuyant sur plusieurs données expérimentales.

L'action anti-thyroïdienne modérée mais nette du produit plaide en ce sens. La thyroxine tend à découpler oxydations et phosphorylations et l'AET s'oppose à cette action.

Chez deux malades hyperthyroïdiens, l'administration d'AET a provoqué une amélioration notable, on peut penser qu'il ne s'agit pas là d'une action directe sur la thyroïde mais bien d'une action beaucoup plus diffuse qui se produit à l'échelon cellulaire. D'autre part, l'action découplante de la chlorpromazine se trouve contre-battue par l'administration d'AET ; et c'est ainsi que l'on peut envisager l'effet anti-ganglioplégique des anti-oxydants. De même, c'est à une singulière amélioration des processus de recouplage que l'on peut attribuer le comportement des animaux traités, après électro-choc.

Cependant l'AET se distingue par la présence d'un groupement SH en position terminale et à son activité on peut rattacher bonne part des effets du produit comme nous l'avons envisagé dans l'hypothèse de travail. A ce sujet certains chercheurs, raisonnant par analogie, se sont demandé s'il n'y aurait pas une action directe de l'AET sur l'oedème cérébral (LABORIT).

En effet, on a déjà pensé que l'oedème inflammatoire périphérique pouvait être considéré comme la conséquence d'un découplage entre phosphorylations et oxydations qu'accompagne une vaso-dilatation (TELEMEN 1960).

On peut envisager le mécanisme de l'oedème cérébral comme analogue. Des solutions concentrées d'urée semblent agir efficacement contre lui et cela non par leur seule osmolarité car de nombreuses solutions de même osmolarité sont inefficaces. Ici se pose alors le problème de l'urée et de ses rapports avec la fonction THIOL. On a vu plus haut que THORAKHOVSKI avait signalé que le glutathion, la cystéine ou l'urée s'opposent aux ganglioplégiques type héxaméthonium sur le coeur isolé, par compétition avec eux sur les groupes SH auxquels l'acéthyl-choline se lie, or, on sait que l'urée libère les groupes SH des protéines.

L'A.E.T. porteur d'un groupement SH particulièrement réactif semble devoir agir par ce groupement, action qui se déroule au niveau de la cellule, dans l'intimité même des processus métaboliques, et c'est sous cet angle là qu'il faut considérer son étude.

CONCLUSION

Nous avons présenté ici les premières impressions cliniques après essai thérapeutique d'une drogue nouvelle. Ces premières impressions sont très favorables. Dans le champ d'action restreint que représentent les comas neurochirurgicaux, nous avons assisté à deux ou trois améliorations ou guérisons spectaculaires et à nombre d'améliorations franches que l'on n'attendait pas d'une thérapeutique classique.

Cependant les comas ici présentés ne sont certainement qu'une petite partie de l'éventail thérapeutique de l'AET. Au sein même de ces états, les comas d'intoxication exogène ou endogène ont été à peine effleurés, on nous signale que jusqu'à présent deux comas hépatiques seulement ont été soumis à l'administration d'AET avec succès semble-t-il.

De toutes façons, le produit semble avoir affinité pour le système nerveux central et à ce titre devoir bénéficier d'une extension de ses applications en neurologie et en psychiatrie. Drogue psychotrope sinon psychotonique, elle est actuellement en cours d'expérimentation dans certains services de psychiatrie.

L'application aux comas n'est donc qu'un aspect d'une méthode, beaucoup plus élargie de REANIMATION METABOLIQUE, tendant à utiliser à titre thérapeutique des structures comportant des groupes SH, OH, NH_2 à hydrogène labile, intervenant dans les processus métaboliques essentiels.

Si l'application aux comas n'est qu'une petite partie des possibilités de l'AET, le produit lui-même n'est qu'une petite unité d'un arsenal thérapeutique dont l'importance est à peine entrevue. C'est le type d'un agent pharmacologique qui comporte de nombreux homologues restant à étudier.

Pénétrant dans l'intimité même des métabolismes, c'est aux perturbations métaboliques périphériques qu'on pourra tout d'abord l'appliquer : déséquilibres endocriniens au premier chef, thyroïdiens ou hypophysaires, dysmétabolismes cardiaques.

L'hypothèse de son action sur les rapports entre phosphorylations et oxydations laisse encore la porte ouverte à des applications extrêmement larges, pour améliorer la trophicité de certains tissus, accélérer la cicatrisation des plaies par exemple.

A ce sujet, il n'est pas inintéressant de noter que chez une malade, comateuse depuis plusieurs mois, on n'a noté aucune escarre, aucune lésion cutanée, tant que cette malade est restée traitée par l'AET bien qu'elle n'ait pas subi un nursing plus attentif ou plus soigneux que les autres malades comateux qui eux constituaient rapidement des lésions d'ischémie cutanée.

L'A.E.T. est un produit à action thérapeutique très polymorphe, il est encore trop tôt pour désigner le champ d'action auquel il sera le mieux adapté. Quoiqu'il en soit, c'est un produit que nous avons vu actif quand il est administré à des malades comateux, son efficacité laisse croire qu'il prendra assez vite une importance grandissante dans les médications que l'on devra appliquer aux comas, sans préjuger de l'extensivité de ses applications ultérieures.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Jean LEVY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1 - BURNETT (W.T.). DOHERTY (D.G.). KIMBALL

Biol. Div. Oak. Ridge. National Laboratory - Semi-annual Report 1955 1863 p. 48

2 - GERSCHMANN (R) GILBERT (D.L.) CACCAMISE (D.)

Ameri J. Poysiol. 1958 192, 3 pp 563-571

3 - DI STEFANO (V.), DEARY (D.G.), DOHERTY (D.G.)

J. Pharmacol. and exp. ther. 1956 vol 117, N° 4, pp 425-435

4 - H. LABORIT, BROUSSOLE (B), JOUANY (J.M.), NIAUSSAT (P.), REYNIER (M.) WEBER(B)

Thérapie 1959, 14, 1116 - 1135.

5 - SZENT. GYORGYI A.

Muscular contraction. Academic Press. N.Y. 2° édit° 1951

6 - SZENT. GYORGYI

Science 1956. 124. N° 3227-873.875

7 - MICAELIS et WODLMANN

Science 1949. 109. 313

8 - KOSHTOYANTS, Kh. S. et BABSKAYA N.E.

Ac. des Sciences Médicales de L'URSS 1959 vol. 47 N° 1 39-42

9 - TARAKHORSKII. M.L.

Ac. des Sciences Médicales de L'URSS 1959, vol 47 N°2 83-87

9 - BACQ Z.M.

Arch. int. physiol. 1936. 42. 340 et 1936. 44. 15

IO - LABORIT H., BROUSSOLLE B.,J.M. JOUANNY, P. NIAUSSAT, REYNIER, WEBER.

Thérapie 1959 XX XIV 1116-1135

II - NIAUSSATP., LABORIT H., WEBER B., BARON C., BROUSSOLLE B.

La Presse Médicale 1959. 42. 1578-1581

I2 - LABORIT H. et coll.

La presse Médicale 1960 N° 9 305-208

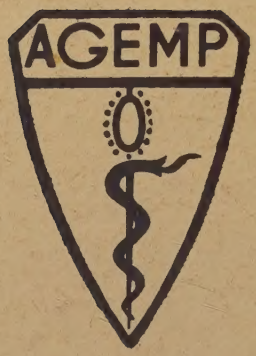
I3 - LABORIT H et coll.

Agressologie 1960 - N°2

I4 - LABORIT H. et coll.

La Presse Médicale N° 36 1373 - 1375

I5 - SCHAPIRA R., DOHERTY D.G., et BURNETT W.T. Jr. - Radiation Res. 1957. 7. 22



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V°
Téléphone : ODÉon 58-90